Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Tübingen

Direktor: Professor Dr. F. Heni

DESOXYCORTICOSTERON BEIM BARTTER-SYNDROM

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin

der Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

Ulrich Nußbaum

aus Reichenbach/Fils

1977

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. F. Heni

DESOXYCORTICOSTERON BEIM BARTTER-SYNDROM

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Ulrich Nußbaum
aus Reichenbach/Fils
1977

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan:	Professor Dr. R. Lempp
1. Berichterstatter:	Professor Dr. R. Rössler (Professor Dr. F. Heni)
2. Berichterstatter:	Professor Dr. D. Klaus

Frau Professor Dr. Rössler möchte ich für ihre umsichtige Unterstützung ganz herzlich danken.

INHALTSVERZEICHNIS

I) Einleitung 1

II) Kasuistik 9

III) Methode 17

1) Allgemeine Grundlagen

2) Anwendung dieses Prinzips auf die Bestimmung der DOC-Konzentration im Plasma.

IV) Versuchsergebnisse 23

1) DOC-Plasmakonzentrationen bei Gesunden und Patienten mit Bartter-Syndrom 23

2) Durchgeführte Teste 26

2.1) Natrium-reiche Kost

2.2) Natrium-Infusion

2.3) Kalium-Infusion

2.4) ACTH-Test

3) Untersuchung der DOC-Konzentration im Plasma unter der Therapie mit Desoxycorticosteronacetat (DOCA) oder DOCA und Progesteron 35

V) Diskussion 42

VI) Zusammenfassung 62

VII) Literaturverzeichnis 63

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523702_0052

I) EINLEITUNG

Hypertrophie und Hyperplasie des juxtaglomerulären Apparates, sekundärer Hyperaldosteronismus ohne Ödeme, Hypokaliämie, hypochlorämische metabolische Alkalose und Normotonie mit vermindertem pressorischen Ansprechen auf Angiotensin-II-Infusion sind die charakteristischen Symptome eines 1960 von Pronove et al. (55) und 1962 von Bartter et al. (3) beobachteten Krankheitsbildes. Seit der Erstbeschreibung wurden unseres Wissens in der Weltliteratur von dem inzwischen als Bartter-Syndrom bezeichneten Leiden mehr als 40 Fälle veröffentlicht (2, 4, 9, 10, 12, 13, 14, 17, 24, 27, 29, 32, 34, 35, 37, 41, 44, 45, 46, 47, 49, 50, 52, 56, 57, 61, 62, 65, 66, 67, 68); einige Autoren unternahmen auch den Versuch, Krankheitsgeschehen fast identischer Symptomatik dagegen abzugrenzen (1, 23, 63). Dies erwies sich aber als äußerst schwierig, da zu den ursprünglich von Bartter (3) als pathognomonisch beschriebenen Symptomen in den letzten Jahren viele unterschiedliche Befunde beigesteuert wurden. Auf den folgenden Seiten soll versucht werden, die Unterschiede zwischen dem Bartter-Syndrom und ähnlichen Krankheitsgeschehen herauszuarbeiten.

Keine Schwierigkeiten bereitet die differentialdiagnostische Abgrenzung eines Diabetes insipidus renalis (34, 57); Hypokaliämie, Alkalose und Aktivitätssteigerung des

Renin-Angiotensin-Systems treten dabei gewöhnlich nicht auf. Eine renal-tubuläre Azidose kann durch Feststellung einer Azidifikationsstörung im Rahmen der Harnbildung sowie einer dadurch bedingten hyperchlorämischen Azidose ausgeschlossen werden (2, 3, 23, 37). Bei der weiteren Differentialdiagnose ist es am günstigsten, dem schon von Muller und Mitarbeitern (52) bei einer Hypokaliämie empfohlenen stufenweisen Untersuchungsgang zu folgen.

Ein verminderter Serumkaliumwert kann bedingt sein durch unzureichende Kaliumaufnahme, durch enterale oder renale Kaliumverluste (26); von Befunden dieser Ätiologie ist der alimentäre Kaliummangel leicht diagnostizierbar und auszuschließen. Als wichtigste weitere Analyse folgt somit die Bestimmung des Kaliumgehaltes im 24-Stunden-Urin. Ist die Ausscheidung auf weniger als 15 - 20 mmol/die vermindert, handelt es sich meist um extrarenale, enterale Kaliumverluste, wie man sie besonders beim sog. Pseudo-Bartter-Syndrom (26, 45, 49, 52, 64), aber auch bei Patienten mit familiärer Chlorid-Diarrhoe (9, 67) oder kongenitaler hypokaliämischer Alkalose mit Diarrhoe (37) vorfindet. Diese Erkrankungen unterscheiden sich vom Bartter-Syndrom weniger durch ihre klinische Symptomatik als aufgrund kausal und lokal verschiedener Manifestation der Elektrolytverluste. Infolge der chronischen Durchfälle mit Dehydratation und vermindertem Elektrolytgehalt des Körpers kommt es zu einer Aktivitätssteigerung des Renin-

Angiotensin-Systems; diese wird beim Pseudo-Bartter-Syndrom im Gegensatz zu den beiden anderen Erkrankungen meist durch eine Anorexia mentalis mit chronischem Laxantien- und Diuretikaabusus ausgelöst (45, 49, 64) und läßt sich nach Beseitigung der exogenen Noxe wieder normalisieren (45).

Findet sich bei den differentialdiagnostischen Untersuchungen eine normale oder erhöhte Kaliurie (über 40 mmol pro die), muß laut Muller et al. (52) als weiterer klinischer Parameter die Höhe des diastolischen Blutdrucks herangezogen werden. Bei Hypertonie und erhöhter Kaliumausscheidung sollte an die Möglichkeit eines exogen zugeführten, kaliuretisch wirksamen Faktors wie z. B. beim Pseudo-Conn-Syndrom gedacht werden, das durch Antésite-Abusus (enthält 14 %ige Glycirrhinsäure mit mineralocorticoidähnlicher Wirkung) verursacht wird.

Sind exogene Faktoren auszuschließen, kann es sich um eine primär Kalium-verlierende Tubulopathie (49, 56) oder eine komplexe Nephropathie (57) handeln. Bei der sog. Kaliumverlustniere mit Niereninsuffizienz wird man eine metabolische Azidose und keine Steigerung des Renin-Angiotensin-Systems vorfinden (49), bei einer Nephropathie müßten exogene chemische oder biologische Substanzen als schädigende Agentien eruierbar sein.

Ein durch einen malignen Tumor bedingtes Krankheitsbild mit Normotonie, persistierender Hypokaliämie und primärem Aldosteronismus wurde 1970 von Fichman et al. (25) beschrieben; als Ursache nahmen die Autoren die Produktion eines unbekannten, Natrium nicht retinierenden, aber Kalium sezernierenden Faktors durch die Tumorzellen an.

Bei den folgenden Krankheitsbildern mit endogen ausgelöster Hypokaliämie fällt die Abgrenzung zum Bartter-Syndrom aufgrund der vorherrschenden Hypertonie leicht. Ein primärer Aldosteronismus (M. Conn) zeigt differentialdiagnostisch darüber hinaus eine verminderte Plasma-Renin-Aktivität, normale oder erhöhte vaskuläre Ansprechbarkeit auf Angiotensin und keine Hyperplasie des juxtaglomerulären Apparates (52, 56, 62, 68). Auch renale Hypertonien aufgrund von Nierenarterienstenosen sind durch den stark erhöhten Blutdruck hinreichend gekennzeichnet (52, 68).

In den letzten Jahren wurde von mehreren Autoren über Patienten mit juxtaglomerulären Zelltumoren berichtet. Dieses als primärer Reninismus oder Robertson-Kihara-Syndrom bezeichnete Krankheitsbild (18) unterscheidet sich vom Bartter-Syndrom durch die Hypertonie und die umschriebene, nicht diffuse Hyperplasie des juxtaglomerulären Apparates.

Ein letztes Krankheitsbild ähnlicher Symptomatik (Hyper-

kaliurie, Hypokaliämie, Hypertonie) wird durch einige maligne Tumoren, meist Bronchus-, Nebennierenrinden- oder Nierencarcinome hervorgerufen, die eine ACTH-ähnliche Substanz produzieren. Diese bewirkt eine Überstimulierung der Nebennierenrinde mit konsekutivem Hypercortisolismus und "Mineralocorticoid-Exzess" (7, 19, 52, 58).

Für die pathologischen Veränderungen sind dabei im Gegensatz zum eigentlichen Hyperaldosteronismus wahrscheinlich Desoxycorticosteron (DOC) und Corticosteron verantwortlich (7, 52). Beide Hormone zählen zusammen mit Aldosteron zu den drei von der Nebennierenrinde sezernierten Mineralocorticoiden (7); Aldosteron wird ausschließlich in der Zona glomerulosa, Corticosteron hauptsächlich in der Zona fasciculata gebildet, DOC stellt in beiden Zonen ein wichtiges Intermediärprodukt des Biosynthesestoffwechsels dar (11, 28). Das unterschiedliche Sekretionsmuster dieser Drüsenanteile ist durch ihre zelluläre Enzymausstattung bedingt (28); zwei übergeordnete Regelsysteme teilen sich in der Kontrolle der wichtigen Syntheseleistungen. Die Aktivität der Zona fasciculata wird von ACTH aus dem Hypophysenvorderlappen gesteuert, die Zona glomerulosa steht primär unter dem Einfluß des Renin-Angiotensin-Systems (7, 21, 28, 55, 60), wobei aber ACTH modulierend eingreift (6, 7).

Für DOC wird von Oddie und Mitarbeitern (54) sowie Scham-

belan et al. (58, 59) eine überwiegend hypophysäre Regulation postuliert. Andererseits konnten aber Bledsoe et al. (8) übereinstimmend mit Schambelan und Biglieri (58) zeigen, daß bei Blockierung der ACTH-Ausschüttung durch Dexamethason sowie beim Panhypopituitarismus kein vollständiger Abfall der DOC-Sekretion erfolgt. Zur Erklärung dieser Vorgänge muß die Existenz weiterer Regulationsfaktoren der DOC-Synthese und -Ausschüttung, wie Natriumverarmung des Organismus (8) und das Renin-Angiotensin-System (51) angenommen werden. Beide Faktoren sollen nach Ansicht verschiedener Autoren (8, 21, 51) schon auf früher Stufe der Aldosteronbiosynthese (wahrscheinlich zwischen Cholesterin und Pregnenolon) stimulierend eingreifen und somit einen Anstieg der Intermediärprodukte (DOC, Corticosteron) bewirken.

Obwohl DOC im Rahmen der Steroidsynthese eine zentrale Stellung einnimmt, wird es nur in äußerst geringen Mengen sezerniert (28), die für die Homöostase des Elektrolythaushaltes ohne physiologische Bedeutung sind, zumal DOC nur $^1/_{20}$ der natriumretinierenden, bzw. $^1/_5$ der kaliumsezernierenden Wirkung des Aldosterons besitzt (54). DOC und Aldosteron haben auch identische Erfolgsorgane; beide sind in erster Linie verantwortlich für die Reabsorption von Natrium im Austausch gegen Kalium und Wasserstoff im distalen Tubulus und die parallel dazu erfolgende Regulation des Wasserhaushaltes (53). Im Tierexperiment ließen

sich außerdem Effekte auf den proximalen Tubulus nachweisen (48). Extrarenale Wirkungen bestehen in der Beeinflussung des Natrium-, Kalium- und Wasserhaushaltes in sämtlichen Geweben (53).

Bei pathologisch erhöhter DOC-Sekretion können aber trotz der geringen physiologischen Wirksamkeit des Hormons Symptome eines "Mineralocorticoid-Exzess" auftreten: Hypertonie, Hypokaliämie und metabolische Alkalose (7, 19, 54). So spielt DOC außer beim Cushing-Syndrom infolge ektopischer ACTH-Bildung (19, 52, 54, 58) im Rahmen von Enzymdefekten der Nebennierenrinde, wie dem 17-α- oder 11-β-Hydroxylasemangel (5, 10, 15, 19), sowie bei Veränderungen des Enzymmusters in Nebennierenrindenadenomen (5, 19, 20) und -carcinomen (19, 54) eine entscheidende Rolle.

In der zweiten Schwangerschaftshälfte wurden von Brown, Strott und Liddle (11) physiologischerweise erhöhte DOC-Plasmakonzentrationen nachgewiesen. Dieser Befund und die Beobachtung von zwei Patientinnen mit Bartter-Syndrom mit vollständiger Rückbildung der Symptomatik in der Gravidität (46 und unveröffentlicht) gaben den Anstoß zu der vorliegenden Untersuchung. Wenn zwischen der erhöhten DOC-Produktion und der Besserung des Krankheitsbildes während der Schwangerschaft eine Beziehung besteht, müßte DOC die Symptomatik des Bartter-Syndroms günstig beeinflussen. Andererseits könnte aber auch die erhöhte Progesteronbil-

dung eine Rolle spielen. Als Konsequenz dieser Ergebnisse wurde bei einem Patienten mit Bartter-Syndrom ein Therapieversuch mit Desoxycorticosteronacetat- (DOCA-) und Progesteron-Präparaten durchgeführt. In der vorliegenden Arbeit wird das Verhalten der DOC-Plasmakonzentration bei Patienten mit Bartter-Syndrom untersucht.

II) KASUISTIK

Die Hormonuntersuchungen konnten bei vier Patienten mit Bartter-Syndrom vorgenommen werden, bei zwei von ihnen erfolgten verschiedene Bilanzstudien und Stimulationsteste. Die Kasuistik dieser beiden Kranken wird im folgenden kurz dargestellt.

Patient W. Sch.:

1) Vorgeschichte:

Es handelte sich um einen zum Zeitpunkt der Untersuchungen 36-jährigen Mann. Seine Familienanamnese war unauffällig, ebenso die frühkindliche Entwicklung. Abgesehen von den üblichen Kinderkrankheiten fiel erstmals im Alter von vier bis fünf Jahren eine verminderte Größenentwicklung auf. Mit zehn Jahren erkrankte der Patient an einer Bronchiallymphknoten-Tuberkulose.

Laut eigenen Angaben war er ein Durchschnittsschüler, hatte wenig Kontakt mit Alterskameraden und litt unter seinem zwergenhaften Aussehen.

1951 wurde er in die Nervenklinik in Tübingen eingewiesen (damalige Diagnose: starke, vor allem körperliche Entwicklungshemmung aufgrund hypophysärer Dysregulation). Die damaligen Untersuchungen ergaben: 14,4-jähriger Knabe, dessen Größe der Durchschnittsgröße 8,5-jähriger Kinder entspricht, Gewicht 24 kg, Intelligenz knapp altersentsprechend (I.Q. 92).

Seit dieser Zeit fühlte sich der Patient beschwerdefrei. Als subjektiv auffällig gab er Polydipsie und Vorliebe für scharfe Speisen an.
Im Oktober 1970 traten erstmals Schmerzen im linken Oberschenkel beim Treppensteigen auf.
Im März 1971 erlitt der Patient einen Kollaps am Arbeitsplatz. Bei einem anschließenden Krankenhausaufenthalt wurden Hypotonie (RR 85/30), hochgradige Hypokaliämie (1,4 mmol/l) und typische kaliopenische EKG-Veränderungen (TU-Verschmelzungswellen, Rechtsschenkelblock vom Wilson-Typ) festgestellt.

2) Beschwerden und Befunde bei stationärer Erstaufnahme in unserer Klinik:

2.1) Subjektive Symptome:

Der Patient klagte über Schwindel, leichte allgemeine Muskelschwäche und Einschränkung seiner Leistungsfähigkeit.

2.2) Untersuchungsbefund:

Ernährungs- und Allgemeinzustand zufriedenstellend.
Gewicht 54 kg, Größe 155 cm.
Schleimhäute ausreichend durchblutet, keine Zyanose, kein Ikterus. Keine Dyspnoe. Keine Lymphknotenschwellungen. Strabismus divergens rechts, Blepharitis beiderseits. Kein Exophthalmus, keine Struma. Herz und Lungen physikalisch unauffällig. Normo- bis Hypotonie (RR 100/70). Leber unterhalb des Rippenbogens palpabel, Milz nicht vergrößert.

Nierenlager beiderseits nicht druck- oder klopfschmerzhaft. Extremitäten aktiv und passiv frei beweglich, keine Varikosis, keine Ödeme. Reflexverhalten normal bis auf fehlenden Achillessehnenreflex links.

2.3) Laborwerte:

Serum:

Na 128 - 135 mmol/l; K 1,6 - 2,4 mmol/l; Cl 98 mmol/l;
Ca 10,2 mg/100 ml; anorg. Phosphat 2,6 mg/100 ml;
Kreatinin 1,5 mg/100 ml; Bilirubin 2,0 mg/100 ml;
Harnsäure 9,2 mg/100 ml.
LDH 400 mU/ml; SGOT 40 mU/ml; SGPT 30 mU/ml; CPK 0,1 mU/ml;
LAP 13 mU/ml; alk. Phosphatase 16 mU/ml.
Cholesterin 275 mg/100 ml; Glucose 155 mg/100 ml;
Albumin 4,4 g/100 ml.
Blutgase: pH 7,49; pCO_2 43; Standardbicarbonat 30,4 mmol/l;
Basenüberschuß +7,7 %.
11-Hydroxycorticoide: 8.00 Uhr 17,14 ug/100 ml,
16.00 Uhr 9,69 ug/100 ml.

Urin:

Untersuchungen auf Eiweiß, Zucker und Ketonkörper negativ. Spezifisches Gewicht 1,009 g/ml; pH 7,0;
Na 69,6 mmol/die; K 32,0 mmol/die.
17-Ketosteroide (17-KS): 1,88 mg/die; 17-Hydroxycorticosteroide (17-OHCS): 0,85 mg/die; Dehydroepiandrosteron (DHA): 0,45 mg/die; Corticosteron 4,917 ug/die.
Metopirontest: 17-KS 8,24 mg/die; 17-OHCS 12,3 mg/die;

DHA 2,29 mg/die.

Phenolrottest: nach 15 Minuten 26,6 %.

Höchste Osmolarität des Harns nach 24-stündiger Durstperiode 350 mosmol/l und nach Gabe von Pitressintannat^{R} 280 mosmol/l (normal über 850 mosmol/l).

Weitere Befunde:

BSG 6/19 mm n. W.; Ery 4,5 Millionen; Leuko 8200; Differentialblutbild o. B.; Thrombocyten 240000; Elektrophorese unauffällig; Gerinnungszeit und Blutungszeit normal; Glucosebelastung pathologisch.

Spezielle Befunde:

Plasmareninaktivität bei Normalkost im Liegen 118 ng AT/ml. Reninaktivität bei späteren Bestimmungen bis 719,8 ng AT/ml (Normalwert 10 $\pm$ 5 ng AT/ml/3Std). Die pressorische Ansprechbarkeit im Angiotensin-Infusionstest nach Kaplan und Silah ist vermindert: Pressordosis 51 ng/kg/Minute (Normalwert 8 - 12 ng/kg/Minute). Aldosteronkonzentration im Serum 19,4 ng/100 ml; bei späteren Bestimmungen 26,9 und 39,2 ng/100 ml (Normalwert 5 - 15 ng/100 ml).

2.4) Clearancewerte: (korrigiert auf 1,75 m^2)

Inulin-Clearance 44,8 ml/Minute; PAH-Clearance 502 ml/Minute. Filtrationsfraktion 8,1 %; fraktionale tubuläre Natriumreabsorption 98,1 %; fraktionale tubuläre Kaliumreabsorption 0 %.

Intravenöses Pyelogramm: verspätete Ausscheidung beidseits, mäßig erweiterte Hohlraumsysteme mit pyelonephri-

tischen Veränderungen in proximalen Kelchgruppen beidseits.

2.5) EKG:

Sinusrhythmus um 68/Minute. Indifferenztyp, vertiefter ST-Abgang mit aszendierendem Verlauf, T-Welle unauffällig, relative QT-Dauer 110 %, flache positive U-Welle in V_3 und V_4.

2.6) Histologie: (Befund des Pathologischen Institutes der Universität Tübingen, J. No. K 67071/72)
Es wurden Probeexcisionen aus der Niere und dem M. gastrocnemius entnommen.

Das Excisionspräparat der Niere enthielt 20 Nierenkörperchen, die normal zellreich erschienen; bei einigen wurde eine herdförmige Mesangiumverbreiterung sichtbar. Ebenfalls herdförmig zeigten sich mäßig stark atrophische Harnkanälchen mit umgebender geringer interstitieller Fibrose. Interlobulararterienäste, bzw. Vasa afferentia besaßen relativ enge Lumina, die Endothelien erschienen zum Teil geschwollen. Zahlreiche juxtaglomeruläre Apparate zeigten deutliche Hyperplasie und Hypertrophie der Epitheloidzellen; im Zytoplasma dieser Zellen waren reichlich PAS-positive Granula zu beobachten.

Bei der Untersuchung der Muskelbiopsie aus dem M. gastro-

cnemius ergab sich keine eindeutige Hypertrophie der Arteriolenwände, aber eine relativ stark ausgeprägte Adventitia.

3) Verlauf:

Während des Klinikaufenthaltes gelang es vorübergehend unter der Therapie mit Niagestin^{R} 25 mg/die, Aldactone^{R} 200 mg/die und Rekawan^{R} 4 x 1 Tablette/die (entspricht 53,6 mmol Kalium) das subjektive Befinden des Patienten zu bessern und die Serumelektrolyte weitgehend zu normalisieren (Werte bei der Entlassung: K 2,9 mmol/l; Na 130 mmol/l; Cl 100 mmol/l). Im Oktober 1973 erfolgte eine erneute stationäre Aufnahme im Präcoma diabeticum (Blutzucker > 600 mg/100 ml; K 1,6 mmol/l). Nach Normalisierung der Serumelektrolyte, insbesondere der hochgradigen Hypokaliämie, besserte sich die diabetische Stoffwechsellage rasch. Als Therapie erhielt der Patient seitdem 5 g Natriumchlorid/die (entspricht 85 mmol Natrium), 4 x 2 Tabletten Rekawan^{R}/die (entspricht 107,2 mmol Kalium) und alle drei Wochen eine Ampulle Percorten M^{R} intramuskulär. Sein Befinden ist subjektiv gut, die Serumelektrolyte liegen in einem für ihn günstigen Bereich.

Patient B. H.:

Bei B. H. handelt es sich um einen 21-jährigen Mann, der Ende September 1974 zur Erstaufnahme in unsere Klinik kam.

1) Eigenanamnese:

An Kinderkrankheiten wurden Scharlach und Windpocken angegeben. Seit dem 15. Lebensjahr traten gelegentlich Parästhesien der Finger auf. Nachts empfand der Patient häufig ein Gefühl der Bangigkeit und der Lähmung in Armen und Beinen. Nach der Einziehung zur Bundeswehr erlitt er während Marschübungen kollapsähnliche Zustände, die mit starkem Schwindel, stechenden Schmerzen in der Herzgegend und Hitzewallungen zum Kopf, aber keiner Bewußtlosigkeit einhergingen. Erst eine Stunde nach einem solchen Anfall war ihm das Gehen wieder möglich.

2) Familienanamnese:

Die Eltern sind gesund. Außer dem Patienten sind noch drei Geschwister vorhanden: ein Bruder (25 Jahre) und zwei Schwestern (23 und 20 Jahre). Bei beiden Schwestern ist eine Hypotonie bekannt, nach Anstrengungen erleiden sie oft Ohnmachten. Der Bruder war schon mit einer Hemiparese in stationärer Behandlung.

3) Untersuchungsbefunde:

Kleiner, asthenischer Patient. Größe 169 cm, Gewicht 58 kg. Haut und Schleimhäute gut durchblutet. Keine Dyspnoe, keine Ödeme. Kein Ikterus. Herzgrenzen normal, kein Spitzenstoß tastbar. Peripherer Puls 80/Minute. Blutdruck im Liegen 105/65, im Stehen 110/90, der Puls steigt im Stehen bis 110/Minute. Bauchdecken weich, kein Meteorismus. Leber

1 Querfinger unter dem Rippenbogen tastbar, kein Druckschmerz. Wirbelsäule o. B.; Extremitäten frei beweglich. ZNS bei grober Prüfung ohne krankhaften Befund. Psyche orientiert.

4) Laborwerte und spezielle Befunde:

Ery 5,5 Millionen, Leuko 5000, Differentialblutbild o. B., Thrombozyten 178000.

Serumwerte: Na 130 - 136 mmol/l; K 1,9 - 2,9 mmol/l; Cl 88 mmol/l; Mg 5,6 mmol/l; Ca 10,6 mg/100 ml.

Blutgase: pH 7,43; pCO_2 39; Standardbicarbonat 25,2 mmol/l.

Harnwerte: Na 280 mmol/die; K 92 mmol/die; spezifisches Gewicht 1,029 g/ml. Bei einer späteren Bestimmung ergaben sich 778 mmol Na/die und 204 mmol K/die. Kein Zuckernachweis.

Aldosteronkonzentration im Serum 7,35 ng/100 ml; Plasmareninaktivität 79,0 ng AT/ml, bei späterer Bestimmung erhöht bis 438,0 ng AT/ml. Stimulier- und Supprimierbarkeit erhalten. Pressordosis im Angiotensin-Infusionstest 52 ng/kg/Minute.

Pathologischer Glucosetoleranztest: nach 60 Minuten 194 mg/100 ml, nach 90 Minuten 182 mg/100 ml.

Nierenszintigraphie: morphologisch unauffällig erscheinende Nieren mit guter Tubulusfunktion, deutlich eingeschränktes Glomerulumfiltrat.

III) METHODE

1) Allgemeine Grundlagen:

Die Bestimmungen der Desoxycorticosteronkonzentrationen (DOC-Konzentrationen) im Plasma wurden mit der radioimmunologischen Methode durchgeführt.

Das Prinzip des Radioimmunoassay (RIA) besteht in der kompetitiven Bindung radioaktiv markierten Antigens bekannter spezifischer Aktivität und Menge (z. B. eines markierten Hormons) und nicht markierten Antigens unbekannter Menge an eine bekannte Menge eines spezifischen Antikörpers.

Um dies zu erreichen, wird die unbekannte Menge eines Antigens (z. B. das Hormon DOC) mit einer bekannten Konzentration markierten Antigens (z. B. ^{3}H-DOC) und antikörperhaltigem Serum inkubiert. Der Antikörper wird nun in einer Gleichgewichtsreaktion sowohl an markiertes als auch an unmarkiertes Antigen gebunden. Steigt die Menge nicht markierten Antigens an, wird weniger markiertes Antigen an den Antikörper gebunden. Diese Beziehung läßt sich durch eine Standardkurve ausdrücken, aus der die unbekannte Menge nicht markierten Antigens durch Interpolation bestimmt werden kann.

2) Anwendung dieses Prinzips auf die Bestimmung der DOC-Konzentration im Plasma:

Die zu untersuchenden Blutproben werden in Na_2-EDTA-enthaltende Röhrchen abgenommen, zentrifugiert und das abzentrifugierte Serum bis zur Untersuchung bei -20° C eingefroren. Um die DOC-Konzentrationen dieser Proben feststellen zu können, muß das Hormon aus dem Serum extrahiert werden.

2.1) Extraktion:

Zu 1 - 2 ml Serum werden 50 ul 1 n NaOH und 50 ul ^{3}H-DOC (Amersham, England) (Aktivität ungefähr 12000 cpm/50 ul; dient als sog. Tracer bei der Auswertung der Papierchromatographie und als Bezugswert bei der Berechnung von Aktivitätsverlusten) pipettiert. In drei aufeinander folgenden Schritten werden 50 ml Dichlormethan, 50 ml 0,1 n NaOH und 50 ml 0,1 m Essigsäure zugegeben, das Gemisch kräftig geschüttelt und die sich jeweils bildende untere Phase in den nächsten Extraktionskolben abgefüllt. Das nach dem letzten Extraktionsdurchgang aufgefangene Eluat wird eingedampft.

In gleicher Weise werden auch zwei Kontrollwerte behandelt, die statt Serum 2 ml Aqua bidest. oder eine definierte Menge DOC (Serva, Heidelberg) (z. B. 200 pg DOC in 2 ml Aqua bidest.) enthalten.

Durch die Extraktion werden alle Steroide aus dem Serum gelöst; der Sinn der nächsten Arbeitsgänge besteht darin,

DOC von der übrigen Steroidfraktion zu trennen.

2.2) Papierchromatographie:

Der eingedampfte Extrakt wird in 3 x 300 ul Äthanol gelöst und auf mit Methanol vorbehandelte Chromatographiestreifen (Whatman No. 2) aufgetragen. Diese Streifen werden einer absteigenden Chromatographie folgenden Systems unterworfen: 132 ml Petroleumbenzin, 68 ml Benzol, 160 ml Methanol, 40 ml Aqua dest.; die durchschnittliche Chromatographiedauer beträgt 6 - 8 Stunden.

Mit Hilfe des ^{3}H-DOC als "Tracer" wird in einem Radiochromatogramm-Scanner (Packard) diejenige Stelle auf dem Chromatographiepapier ermittelt, bis zu der aufgrund desselben R_f-Wertes markiertes und nicht markiertes Hormon gewandert sind. Dieser Abschnitt wird aus den Streifen herausgeschnitten, das adsorbierte DOC in einer zweistündigen Behandlung mit Methanol wieder gelöst und das Eluat eingedampft.

Die Isolierung von DOC mit Hilfe der Chromatographie ist notwendig, da das für den radioimmunologischen Ansatz in Kaninchen entwickelte DOC-Antiserum (NEN) Kreuzreaktionen mit anderen Steroiden eingehen kann (z. B. mit Progesteron zu 100 %).

2.3) Radioimmunologischer Ansatz:

Alle Untersuchungen erfolgen zur Vermeidung größerer Abweichungen als Doppelbestimmungen.

Zur Aufstellung einer DOC-Standardkurve pipettiert man 0,1 ml ^{3}H-DOC (Aktivität ungefähr 1200 cpm/100 ul) und eine steigende Menge des Hormons in Zentrifugenröhrchen: 0 pg; 12,5 pg; 25 pg; 50 pg; 100 pg; 200 pg und 400 pg. Als 100 %-Bezugswert wird ein Röhrchen mit 0,7 ml Trisacetatpuffer und 0,1 ml ^{3}H-DOC verwendet. In alle Proben außer dem Bezugswert werden 0,1 ml Antiserum zugegeben, die Röhrchen kurz auf dem Vortex geschüttelt und zwei Stunden bei 4° C inkubiert.

Der beim Abdampfen entstehende Rückstand der Plasmaeluate wird für den Ansatz in je 1 ml Trisacetatpuffer gelöst. Von dieser Lösung werden je 0,2 ml in Zentrifugenröhrchen zu 0,6 ml Trisacetatpuffer (diese Probe dient als 100 %-Bezugswert) und in zwei weitere Röhrchen pipettiert, in die noch je 0,1 ml Antiserum zugegeben werden. Anschliessend schüttelt man die Proben auf dem Vortex und inkubiert sie für zwei Stunden bei 4° C.

0,2 ml jeden Eluats werden außerdem in Szintillationsgefäße mit 10 ml Aquasol (NEN) pipettiert, um die im Plasmaeluat noch vorhandene ^{3}H-DOC-Aktivität feststellen zu können, die sich durchschnittlich auf 10 % der Ausgangsaktivität beläuft.

Nach der Inkubation gibt man zu jedem antikörperhaltigen Röhrchen 0,5 ml Kohle-Dextran-Suspension (mit lysozymhaltigem Trisacetatpuffer 1:20 verdünnt), schüttelt die Proben kurz auf dem Vortex und zentrifugiert sie 15 Minuten lang bei 4° C und 3000 Umdrehungen/Minute. Durch dieses Verfahren erreicht man die Trennung von antikörpergebundenem und ungebundenem Hormon: das freie DOC wird an Aktivkohle adsorbiert und abzentrifugiert; das gebundene DOC bleibt im Überstand, wird in 10 ml Aquasol^{R} enthaltence Szintillationsgefäße umgefüllt und zur Ermittlung der radioaktiven Impulsrate einem Zählvorgang (10 Minuten/Gefäß) in einem Szintillationsspektrometer (Packard) unterworfen.

2.4) Berechnung:

Die für die Berechnung notwendige Standardkurve erhält man, indem die Aktivität des antikörpergebundenen Hormons in % der Aktivität des Bezugswerts (nicht antiserumbehandeltes Hormon) ausgedrückt und gegen die jeweils zugegebene DOC-Menge auf logit-log-Papier aufgetragen wird.

Bei der Berechnung der Plasmakonzentrationen wird nach demselben Prinzip verfahren: man drückt die ^{3}H-DOC-Aktivität einer antiserumbehandelten Eluatmenge in % der Aktivität einer nichtbehandelten gleichen Menge desselben Eluats aus. Die unbekannte DOC-Konzentration einer Plasma-

probe in ng/100 ml kann mittels dieses Prozentwertes durch Interpolation von der Standardkurve und Einsetzung des abgelesenen Wertes in eine Formel ermittelt werden, in der auch Aktivitätsverluste durch Extraktion und Chromatographie sowie Umrechnungsfaktoren berücksichtigt sind.

Die radioimmunologischen Bestimmungen der Aldosteronkonzentration und der Reninaktivität, die bei einzelnen Untersuchungen durchgeführt wurden, wurden dankenswerterweise von der med. techn. Assistentin, Frau V. Gaco, ausgeführt.

IV) VERSUCHSERGEBNISSE

1) DOC-Plasmakonzentrationen bei Gesunden und Patienten mit Bartter-Syndrom:

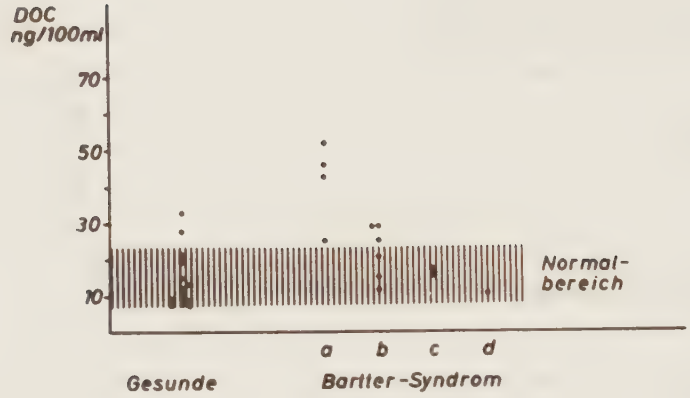
1.1) Als Kontrollpersonen wurden 15 ambulante Patienten der Klinik herangezogen, bei denen keine endokrinen Störungen, keine Nierenerkrankungen oder Hochdruckleiden vorlagen. Serumelektrolyte, Plasma-Renin-Aktivität und Aldosteronkonzentration befanden sich bei diesen Patienten im Normbereich. Die einzelnen Blutabnahmen für die Untersuchungen erfolgten gegen 8.00 Uhr morgens.

Unter diesen Voraussetzungen ergaben sich durchschnittliche DOC-Werte von 15,22 $\pm$ 8,35 ng/100 ml; die höchste bei einer Kontrollperson bestimmte Plasmakonzentration betrug 32,4 ng pro 100 ml, die tiefste 6,8 ng/100 ml (s. Tab. 1 und Abb. 1).

1.2) Bei den Patienten mit Bartter-Syndrom erfolgten die Blutabnahmen zur selben Tageszeit und möglichst an solchen Tagen, an denen die Kranken nicht gleichzeitig therapiert wurden, d. h. seit mindestens drei Wochen kein Spironolacton und kein Progesteron, seit einer Woche kein Diuretikum mehr erhalten hatten.

Vier Patienten mit den Symptomen eines Bartter-Syndroms konnten zur Untersuchung herangezogen werden, bei drei von ihnen waren mehrere Bestimmungen möglich. Die Ergebnisse

sind in Tab. 2 und Abb. 1 zusammengefaßt.



a: W. Sch. b: B. H. c: H. W. d: H. B.

Abb. 1: Desoxycorticosteron- (DOC-) Konzentration im Plasma bei Kontrollpersonen und vier Patienten mit Bartter-Syndrom.

So lagen die DOC-Plasmawerte bei W. Sch. zwischen 24,7 und 51,2 ng/100 ml (Durchschnitt 41,0 ng/100 ml), bei B. H. zwischen 11,5 und 29,0 ng/100 ml (Durchschnitt 21,5 ng/100 ml) und bei H. B. ergab eine Einzelbestimmung 9,75 ng/100 ml. Es muß allerdings einschränkend hinzugefügt werden, daß bei W. Sch. zwei Bestimmungen (42,6 und 45,6 ng/100 ml)

durchgeführt wurden, während er eine natriumreiche Kost (251 mmol Natrium/die) erhielt. Bei H. W. wurden 15,3 und 17,0 ng/100 ml gemessen.

Tabelle 1: DOC-Plasmakonzentrationen bei Kontrollpersonen.

Versuchsperson	Plasmakonzentration (ng/100 ml)
1	12,4
2	9,1
3	12,9
4	7,8
5	9,3
6	32,4
7	21,6
8	27,4
9	20,7
10	19,1
11	14,7
12	10,8
13	8,8
14	6,8
15	7,3
Mittelwert	15,22
Standardabweichung	± 8,35

Tabelle 2: DOC-Werte im Plasma bei vier Patienten mit Bartter-Syndrom.

Patient	Plasmakonzentration (ng/100 ml)
W. Sch.	51,6
	24,7
	42,6
	45,6
B. H.	29,0
	20,2
	24,8
	14,8
	28,7
	11,5
H. W.	15,3
	17,0
H. B.	9,75

2) Durchgeführte Teste:

Um über das Verhalten der Plasmakonzentrationen von DOC bei Patienten mit Bartter-Syndrom nähere Angaben machen zu können, wurden verschiedene Testuntersuchungen durchgeführt.

2.1) Natriumreiche Kost:

Die Auswirkungen einer natriumreichen Kost auf die DOC-Plasmakonzentration wurden bei dem Patienten W. Sch. geprüft, der während dieser Zeit keine Therapie erhielt; Aldactone^{R} (200 mg/die) wurde 17 Tage vor Testbeginn abgesetzt. Der Elektrolytgehalt der Nahrung betrug 200 mmol Natrium und 100 mmol Kalium, zusätzlich wurden 3 g NaCl (entspricht 51 mmol Natrium) und 5 g NH_4Cl zugeführt, da gleichzeitig eine Überprüfung der renalen Säureausscheidung erfolgte.

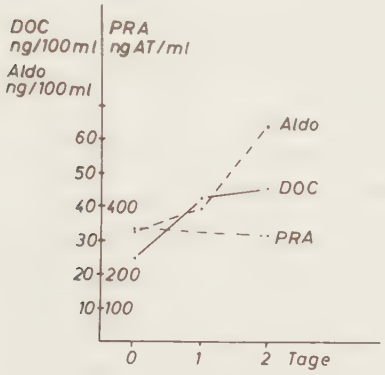


Abb. 2: Desoxycorticosteron- (DOC-) und Aldosteronkonzentration sowie Plasma-Renin-Aktivität (PRA) während natriumreicher Kost (251 mmol Na/die) bei W. Sch.

Die DOC-Konzentration im Plasma stieg von einem Kontrollwert von 24,7 ng/100 ml auf 42,6 ng/100 ml am ersten und 45,6 ng/100 ml am zweiten Tag der salzreichen Kost an (Abb. 2). Gleichzeitig durchgeführte Bestimmungen der Aldosteronkonzentration ergaben 39,2 und 64,0 ng/100 ml, die Plasma-Renin-Aktivität (PRA) veränderte sich während des Tests nicht wesentlich von 338,9 ng AT/ml auf 315,7 ng AT/ml.

2.2) Natrium-Infusion:

Bei W. Sch. wurden zwei Natrium-Infusionen unter verschiedenen Voraussetzungen durchgeführt. Die erste Infusion enthielt 10 g NaCl (170 mmol Natrium) in 200 ml Lösung und wurde über drei Stunden infundiert.

Während der Infusion stieg die DOC-Konzentration durchweg an (s. Abb. 3a): der nach 30 Minuten ermittelte Wert betrug 57,8 ng/100 ml, nach 60 Minuten 108 ng/100 ml und nach 180 Minuten 123 ng/100 ml. Die Aldosteronkonzentration zeigte einen Abfall nach 60 Minuten (von 24,0 auf 14,3 ng/100 ml) und stieg dann wieder auf den Ausgangswert an (über 18,2 ng/100 ml nach 120 Minuten auf 23,6 ng pro 100 ml nach 180 Minuten). Die PRA blieb während der Infusion, von geringen Schwankungen abgesehen, unverändert.

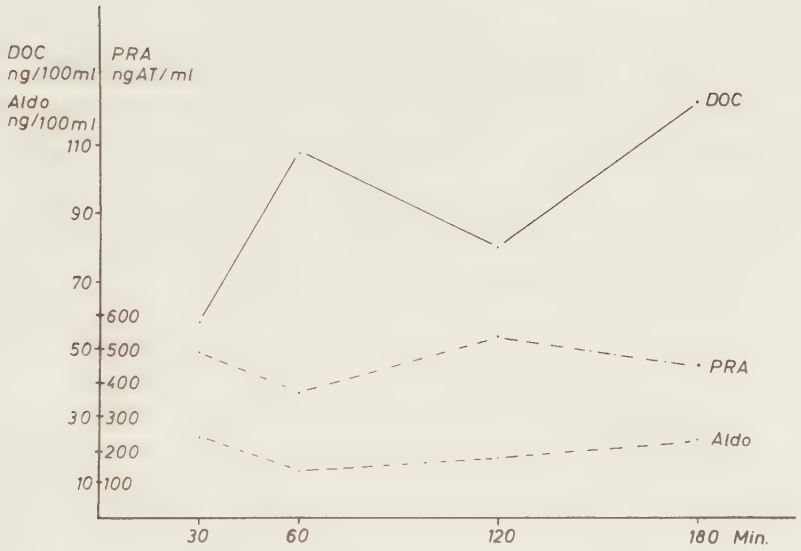


Abb. 3a: Verhalten von Desoxycorticosteron (DOC), Aldosteron (Aldo) und Plasma-Renin-Aktivität (PRA) bei W. Sch. während einer Infusion von 170 mmol Natrium in 200 ml Lösung in drei Stunden.

Die zweite Natrium-Infusion wurde fast ein Jahr später durchgeführt. Die diätetischen und medikamentösen Voraussetzungen waren dieselben; geändert hatte sich nur die Art und Weise der Infusionsdurchführung: 10 g NaCl (170

mmol Natrium) wurden mit 500 ml Aqua bidest. in 60 Minuten infundiert.

Die DOC-Konzentration fiel während der ganzen Zeitdauer kontinuierlich um rund 48 % ab: von einem Kontrollwert von 51,2 ng/100 ml vor Infusionsbeginn auf 26,7 ng/100 ml nach 60 Minuten (Abb. 3b). Als Phase des stärksten Abfalls ergab sich die Zeit zwischen der 15. und 20. Minute nach Infusionsbeginn (von 45,5 auf 31,7 ng/100 ml).

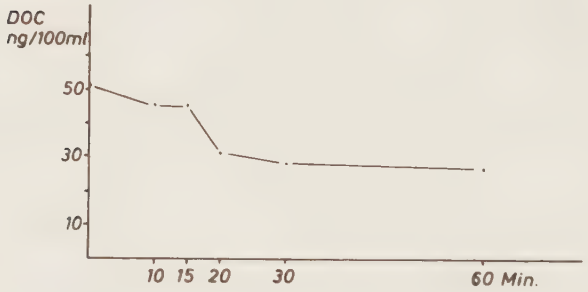


Abb 3b: Desoxycorticosteron- (DOC-) Konzentration bei W. Sch. während einer Natrium-Infusion mit 170 mmol Natrium in 500 ml Aqua bidest. in 60 Minuten.

2.3) Kalium-Infusion:

Auch dieser Test wurde bei W. Sch. vorgenommen, als er Normalkost und keine Medikamente erhielt. An den beiden vorangegangenen Tagen war jedoch ein Metopirontest mit je 4 x 750 mg Metopiron pro Tag durchgeführt worden. Die Infusion erfolgte über vier Stunden, wobei 60 mmol Kalium (als Kaliumchlorid) in 1000 ml 5 %-iger Glucose infundiert wurden.

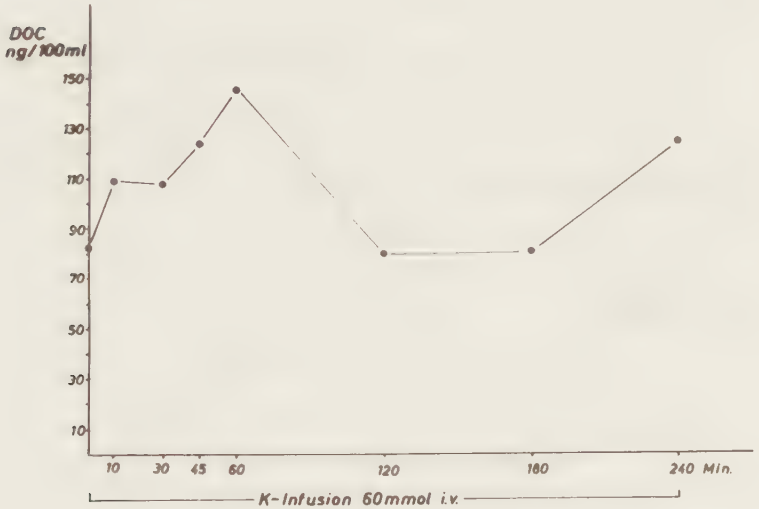


Abb. 4: Verhalten der Desoxycorticosteron- (DOC-) Konzentration bei W. Sch. während einer Kalium-Infusion.

Die DOC-Konzentration im Plasma stieg von einem erhöhten Kontrollwert von 82,5 ng/100 ml vor Infusionsbeginn auf einen Maximalwert von 146,0 ng/100 ml nach 60 Minuten an; dabei verlief der Anstieg weitgehend kontinuierlich (Abb. 4). Nach der 60. Minute fiel die Konzentration wieder auf den Ausgangswert ab, erreichte nach zwei Stunden 80 ng pro 100 ml, nach drei Stunden 81,0 ng/100 ml, um dann erneut auf 125,3 ng/100 ml nach vier Stunden anzusteigen.

Ein weiterer Infusionstest mit Kaliumchlorid erfolgte bei B. H.; 40 mmol Kalium wurden über zwei Stunden infundiert (Abb. 5). Am Versuchstag erhielt der Patient keine gleichzeitige medikamentöse Behandlung.

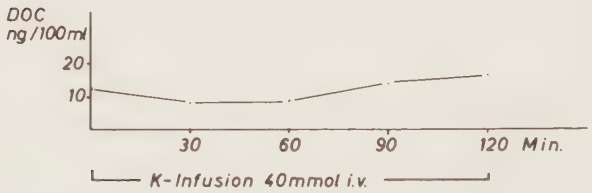


Abb. 5: Desoxycorticosteron- (DOC-) Konzentration bei B. H. während einer Kalium-Infusion.

Der DOC-Wert änderte sich in diesem Test nur geringfügig. In den ersten 30 Minuten der Infusion war eine abfallende

Tendenz ersichtlich (von 11,5 auf 8,1 ng/100 ml), danach ergab sich ein leichter Anstieg auf das 1,4-fache des Ausgangswertes (von 8,4 ng/100 ml nach 60 Minuten auf 15,8 ng/100 ml nach 120 Minuten) (Abb. 5).

2.4) ACTH-Test:

Dieser Test wurde bei zwei Patienten, B. H. und W. Sch., durchgeführt. Bei B. H. wurden 25 IE ACTH (als Synacthen^{R}) in 500 ml 5 %-iger Glucose in vier Stunden infundiert. Es erfolgte keine gleichzeitige Medikation.

Die DOC-Konzentration stieg, abgesehen von in etwa gleichbleibenden Werten zwischen der 30. und 60. Minute, von einem Ausgangswert von 24,8 ng/100 ml auf einen Maximalwert von 89,5 ng/100 ml nach 120 Minuten an; danach erfolgte wieder ein kontinuierlicher Rückgang bis auf 34,5 ng/100 ml zwei Stunden nach Infusionsende (s. Abb. 6).

Bei Cortisol (F) (Kontrollwert 14,3 ug/100 ml) wurde der höchste Wert nach einer Stunde gemessen (44,0 ug/100 ml). Nach einem darauffolgenden geringen Abfall blieb der Cortisolwert während der Infusion erhöht (nach zwei Stunden 35,7 ug/100 ml, nach vier Stunden 33,4 ug/100 ml).

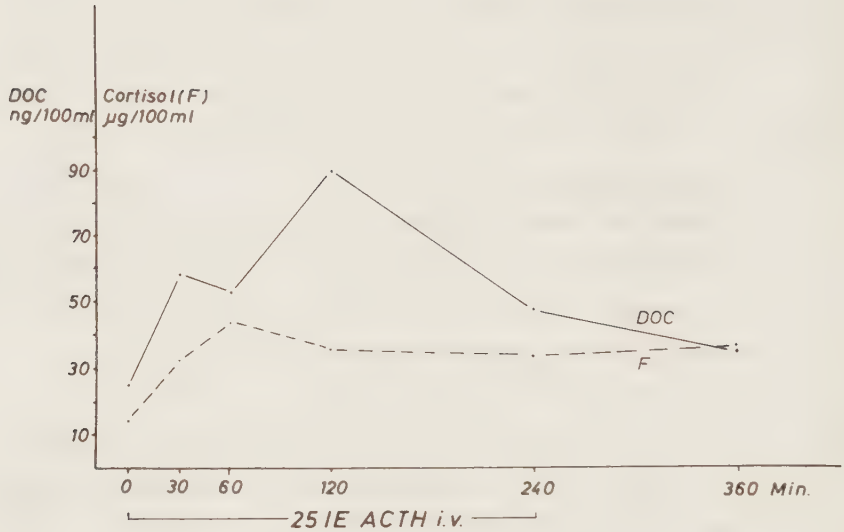


Abb. 6: Verhalten von Desoxycorticosteron- (DOC-) und Cortisolkonzentration im Plasma bei B. H. während eines ACTH-Testes.

Bei dem zweiten Patienten (W. Sch.) wurde eine einmalige Dosis von 0,25 mg Synacthen^{R} intravenös verabreicht und die DOC-Konzentration vor und vier Stunden nach der Injektion bestimmt. Drei Tage zuvor war allerdings ein Metopirontest (4 x 750 mg/die) durchgeführt worden, sodaß der Ausgangswert für DOC erhöht war.

Vier Stunden nach der Verabreichung von Synacthen^{R} stieg die DOC-Konzentration von 75,5 ng/100 ml vor der Injektion um rund 60 % auf 121,0 ng/100 ml (Abb. 7).

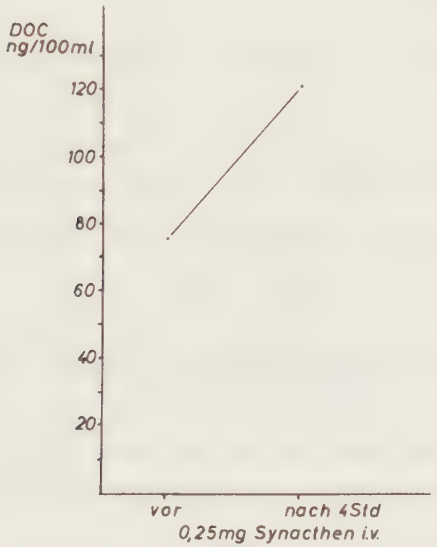


Abb. 7: Desoxycorticosteron- (DOC-) Konzentration bei W. Sch. während eines Synacthen^{R}-Testes.

3) Untersuchung der DOC-Konzentration im Plasma unter der Therapie mit Desoxycorticosteronacetat (DOCA) oder DOCA und Progesteron:

Während der gesamten Untersuchungsperiode erhielt der

Patient W. Sch. Normalkost (100 - 150 mmol Natrium, 60 - 100 mmol Kalium) und zusätzlich 5 g NaCl/die (entspricht 85 mmol Natrium). Die Untersuchungsergebnisse sind in Abb. 8 und 9 zusammengefaßt.

Abb. 8 zeigt die unter verschiedenen Bedingungen ermittelten Plasmakonzentrationen von DOC. Im Gegensatz zu den anderen Untersuchungen wurden dabei die Ruhewerte (8a) teilweise unter Normalkost, teilweise unter natriumreicher Kost (251 mmol Natrium) bestimmt und lagen im Mittel bei 41,0 ng/100 ml (einzelne Werte s. Tab. 2).

Weitere Messungen wurden durchgeführt, während der Patient noch unter den Auswirkungen einer Therapie mit Spironolacton stand (8b): vier, bzw. sieben Tage nach Absetzen des Aldosteronantagonisten ergaben sich Gipfelwerte der DOC-Konzentration von 154,1 und 110,5 ng/100 ml.

In einer weiteren Untersuchungsperiode (8c), die sich über eine Woche erstreckte - Spironolacton war einen Tag vor der ersten Bestimmung abgesetzt worden - ermittelten wir Werte zwischen 31,2 und 51,5 ng/100 ml (Durchschnitt 43,7 ng/100 ml); gleichzeitig erhielt der Patient allerdings 500 ml Tutofusin^{R} und 30 mmol Natrium.

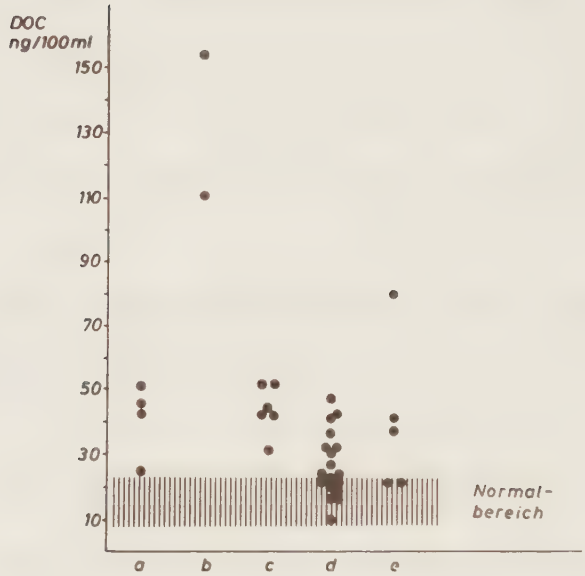
Nach Einsetzen der Therapie mit DOCA in Form von Percorten^{R} oder Cortiron^{R} (10 mg intramuskulär) und gleichzei-

tiger Kaliumsubstitution (zunächst 4 x 1, später 8 x 1 Tablette Rekawan^{R}) zeigten die DOC-Konzentrationen abfallende Tendenz (bis auf 9,5 ng/100 ml) und verhielten sich, abgesehen von gewissen Schwankungen (bis 42,5 und 47,5 ng pro 100 ml), meist im Bereich zwischen 20 und 30 ng/100 ml (8d). Der Mittelwert während der 28-tägigen Periode betrug 26,3 ng/100 ml.

Anschließend erfolgte der Versuch einer Behandlung mit 10 mg Cortiron^{R}, 50 mg Niagestin^{R} und 8 x 1 Tablette Rekawan^{R} täglich. Für diesen Medikationsabschnitt wurde eine durchschnittliche DOC-Konzentration von 39,8 ng/100 ml bei Werten zwischen 20,8 und 79,5 ng/100 ml ermittelt (8e).

Abb. 9 zeigt eine Gegenüberstellung der Veränderungen der DOC- und Elektrolytkonzentrationen im Plasma und des Elektrolytgehaltes im Urin während der verschiedenen Therapieperioden.

Wie deutlich erkennbar fiel der Serum-Kaliumwert in den Tagen nach Absetzen der Spironolactontherapie ab (bis auf 1,85 mmol/l 18 Tage danach), das Serum-Natrium zeigte dagegen kaum Veränderungen und bewegte sich im unteren Normbereich (130 - 136 mmol/l). Auffallend war die den Kaliumveränderungen parallel verlaufende abfallende Tendenz von DOC im Plasma von 51,2 auf 42,0 ng/100 ml.



a: ohne Therapie

b: Spironolactontherapie (200 mg/die über 15 Tage)

c: Spironolactontherapie (200 mg/die über 7 Tage)

d: Therapie mit Desoxycorticosteronacetat (DOCA)

e: Therapie mit DOCA und Progesteron

Abb. 8: Desoxycorticosteron- (DOC-) Konzentrationen im Plasma bei W. Sch. während verschiedener Therapieperioden.

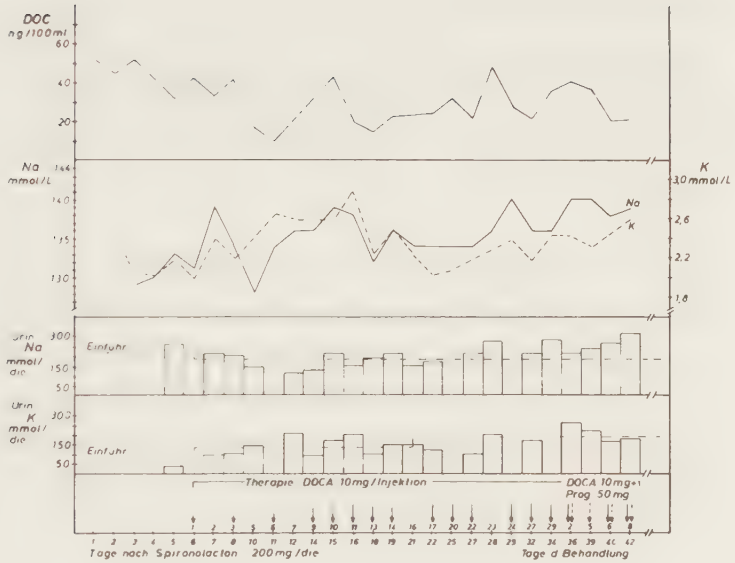


Abb. 9: Bilanzstudie bei W. Sch. unter der Therapie mit Desoxycorticosteronacetat (DOCA) sowie unter der Gabe von DOCA und Progesteron.

Während der Therapie mit DOCA (Percorten^{R}) und zusätzlicher Kaliumsubstitution trat besonders in der ersten Behandlungshälfte ein deutlicher Anstieg der Serum-Kaliumkonzentration von 2,0 auf 2,9 mmol/l ein. Diese Tendenz

zur Normalisierung hielt allerdings nicht an, 10 Tage nach Einsetzen der Therapie begann das Serum-Kalium wieder abzufallen (auf 2,05 mmol/l). Nach Verdopplung der Kaliumsubstitution unter Fortführung von DOCA wurde ein erneuter Anstieg des Serum-Kaliums auf 2,45 mmol/l erreicht. Das Serum-Natrium stieg in dieser Periode von 135 auf 140 mmol/l an.

In dem 28-tägigen Behandlungsabschnitt mit dem Mineralocorticoid (DOCA) fanden sich bei W. Sch. die niedrigsten überhaupt gemessenen DOC-Werte: 9,5, 14,4 und 16,3 ng/100 ml. Diese Werte wurden besonders kurz nach Therapiebeginn erreicht; mit dem Anstieg der Serumkaliumkonzentration nahm auch die DOC-Aktivität wieder zu (bis auf 42,5 ng pro 100 ml).

Fünf Tage nach Beginn der Behandlung mit DOCA nahm die Natrium-Ausscheidung ab. Die Natrium-Retention hielt ungefähr sechs Tage an und ging mit einer Erhöhung des Serum-Natriums einher. In dem nachfolgenden Beobachtungszeitraum entsprach die Natrium-Ausscheidung der Zufuhr. Die Kalium-Ausscheidung überschritt in den ersten 14 Tagen der DOCA-Therapie die Zufuhr; erst nach Erhöhung der Kalium-Substitution wurde weniger Kalium als zugeführt ausgeschieden. Parallel zur Abnahme der Kaliumausscheidung stieg der Kaliumwert im Serum an.

Während der Therapie mit DOCA und Progesteron (Cortiron^{R} und Niagestin^{R}) trat wieder ein starkes Überwiegen der Natrium-Exkretion auf; das Urinvolumen und die Elektrolytausscheidung insgesamt nahmen zu, eine negative Elektrolytbilanz wurde in dem kurzen Beobachtungszeitraum nicht sichtbar. Die Natriumwerte im Serum blieben während dieser Zeit unverändert (um 140 mmol/l), DOC stieg nur vorübergehend an.

V) DISKUSSION

Wald et al. (67) betonten in ihrer Arbeit, daß vom Bartter-Syndrom keine identischen Fallbeschreibungen veröffentlicht wurden. Die große Heterogenität der Befunde gab den Anstoß zu einer vergleichenden Gegenüberstellung der von verschiedenen Autoren beschriebenen Symptome. Wie aus Tabelle 3 ersichtlich, ergeben sich als Hauptsymptome Hypokaliämie, erhöhte Plasma-Renin-Aktivität, Normotonie und Angiotensinresistenz der Gefäße. Weitere von fast allen Autoren erhobene Befunde sind die Hyperplasie des juxtaglomerulären Apparates, Polydipsie und Polyurie, pitressinresistente Hyposthenurie, erhöhte Aldosteronexkretion, Hyperkaliurie, metabolische Alkalose und retardiertes Wachstum, bzw. Minderwuchs. Andere laborchemische Auffälligkeiten wurden dagegen nur vereinzelt festgestellt, sodaß sie nicht zum typischen klinischen Erscheinungsbild gerechnet werden können. Die von uns beschriebenen Patienten wiesen die Kardinalsymptome auf. Weitere wichtige Befunde waren bei W. Sch. eine erhöhte Aldosteronkonzentration im Serum, bei B. H. der Nachweis einer gesteigerten renalen Ausscheidung von Natrium. Beide Patienten waren verhältnismäßig klein, bei einem von ihnen (W. Sch.) konnte anamnestisch eine stark verzögerte körperliche und geistige Entwicklung ermittelt werden. Subjektiv wurde über Schwindel und Parästhesien geklagt, während körperlicher Anstrengungen bestand Kollapsneigung. Beide zeigten einen

Tabelle 3: Zusammenstellung von Symptomen bei Patienten mit Bartter-Syndrom, nach 24 bis 1974 erschienenen Arbeiten.

Gesamtzahl der angeführten Fälle	33	
Kinder	22	66,7 %
männlich	20	60,6 %
weiblich	13	39,4 %
Hypokaliämie	33	100,0 %
Hypochlorämie	19 von 27	70,4 %
Hyponatriämie	17 von 31	54,8 %
Hypomagnesiämie	7 von 9	77,8 %
metabolische Alkalose	27 von 32	84,3 %
Polyurie, Polydipsie	18 von 19	94,9 %
Hyposthenurie	20 von 22	90,9 %
Hyperkaliurie	14 von 16	87,5 %
Hypernatriurie	3 von 7	42,9 %
Hypercalciurie	2 von 2	
Proteinurie	10 von 19	52,6 %
Angiotensinresistenz	23 von 23	100,0 %
Plasmarenin erhöht	21 von 21	100,0 %
Aldosteronsekretion erhöht	11 von 19	57,9 %
Aldosteronexkretion erhöht	22 von 25	90,0 %
Corticosteron erhöht	4 von 4	
DOC erhöht	2 von 3	
Blutdruck normal, keine Ödeme	24 von 24	100,0 %
Hyperplasie des JGA	19 von 20	95,0 %
retardiertes Wachstum, Minderwuchs	25 von 31	80,6 %

pathologischen Glucosetoleranztest und eine Aktivitätssteigerung des Renin-Angiotensin-Systems. Bei W. Sch. wurde histologisch in einer Nierenbiopsie eine Hyperplasie und Hypertrophie des juxtaglomerulären Apparates nachgewiesen.

Der juxtaglomeruläre Apparat besteht aus drei zellulären Strukturen: den granulierten Zellen der afferenten Nierenarteriolen, der Macula densa und den sog. Goormaghtigh'schen Zellen (36). Die Aufgabe des Apparates, die Sekretion von Renin, unterliegt einer multifaktoriellen Regulation und Steuerung (43), wobei stimulierende Effekte durch Abnahme des intravasalen Volumens oder Systemblutdrucks, durch Natriumverarmung, Änderung der renalen Hämodynamik und Impulse des sympathischen Nervensystems bewirkt werden können (14, 33, 36, 43). Als Meßfühler der verschiedenen Impulse fungieren Barorezeptoren in der Wand der zuführenden Glomerulaarteriolen und Chemorezeptoren, die in der Macula densa lokalisiert sind. Die Barorezeptoren sprechen auf Abnahme der Wandspannung, die Chemorezeptoren auf veränderte Natriumbeladung des frühdistalen Tubulusharns an. Renin wandelt das in der Leber gebildete α_2-Globulin Angiotensinogen enzymatisch in das Dekapeptid Angiotensin I um, das durch ein ubiquitär vorkommendes "converting enzyme" in Angiotensin II (Oktapeptid) übergeführt wird (13). Dies stellt eine biologisch in vieler Hinsicht äußerst wirkungsvolle Substanz dar.

Neben seiner starken vasopressorischen Wirksamkeit entfaltet Angiotensin II adrenocorticotrope Effekte, insbesondere eine gesteigerte Aldosteronsekretion (3, 21, 35, 60). Aber auch eine direkte Beeinflussung des Natriumhaushaltes ist bekannt; bei geringen Dosen kommt es als Sofortreaktion zu einer Natriumretention, hohe Dosen rufen natriuretische Wirkungen hervor (3, 43, 50). Noch umstritten ist, ob die Reninsekretion einer negativen Rückkopplung durch Aldosteron unterliegt; wahrscheinlich spielt der Natriummetabolismus die entscheidende Rolle (22).

Um für die beim Bartter-Syndrom durchgeführten Hormonuntersuchungen eine Vergleichsbasis zu erhalten, wurden die durchschnittlichen DOC-Plasmakonzentrationen von Gesunden bestimmt. Von DOC ist ein zirkadianer Rhythmus bekannt, wobei die abendlichen Werte im allgemeinen 50 % der morgendlichen betragen (39). Für die vorliegende Arbeit wurden die Blutproben morgens abgenommen; unter diesen Bedingungen ergab sich eine durchschnittliche DOC-Plasmakonzentration von 15,22 $\pm$ 8,35 ng/100 ml. Verglichen mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen (10, 11, 15, 16, 38, 39, 54) zeigt sich eine gute Übereinstimmung. Beträchtlich höhere Konzentrationen wurden nur von Schambelan und Biglieri bestimmt (58, 59); da sie aber aus der DOC-Sekretions- sowie der Tetrahydrodesoxycorticosteron-Exkretionsrate errechnet sind, ist ein direkter Vergleich nicht möglich.

Beim Bartter-Syndrom sind dagegen noch kaum vergleichbare Ergebnisse vorhanden, sodaß eine Beurteilung schwerer fällt. Drei der vier Patienten (B. H., H. B., H. W.) wiesen plasmatische DOC-Konzentrationen auf, die den bei Kontrollpersonen bestimmten Werten entsprachen. Diese Befunde stehen in Einklang mit den Ergebnissen von Brown und Strott (10), die bei zwei Kranken mit Bartter-Syndrom Plasmakonzentrationen unter 5 ng/100 ml fanden, sowie der Veröffentlichung von Goodman et al. (32), in der über eine normale DOC-Sekretion bei diesem Krankheitsbild berichtet wird. Die angeführten Untersuchungsergebnisse unterstützen die von den Arbeitsgruppen um Brown (10, 11), Oddie (54) und Schambelan (58) geäußerte Vermutung, daß DOC primär ACTH-abhängig ist und durch Aktivitätsveränderungen des Renin-Angiotensin-Systems kaum beeinflußt wird.

Dazu im Gegensatz steht die bei W. Sch. mit 41,0 ng/100 ml bestimmte durchschnittliche DOC-Konzentration, die gegenüber dem Normalwert fast dreifach erhöht ist. Als Ursache könnte die natriumreiche Kost angenommen werden, die der Patient zum Zeitpunkt der Untersuchung erhielt. Unter salzreicher Kost wurden erhöhte DOC-Konzentrationen im Plasma beobachtet, ein Befund, über den schon Desmit et al. (23) und Visser et al. (66) berichteten. Diese Ergebnisse können mit einer ausschließlich hypophysären Regulation der DOC-Sekretion nicht mehr erklärt werden. Wie

in den Untersuchungen von Visser et al. (66) fällt auch bei unserem Patienten W. Sch. eine Dissoziation der Veränderungen von plasmatischer Renin-, Aldosteron- und DOC-Konzentration auf. Unter der erhöhten Salzaufnahme blieb die Plasma-Renin-Aktivität unverändert. Ein ähnliches Verhalten des Renins wurde auch von White (68) gefunden; Cannon (14) und Imai (37) mit Mitarbeitern berichteten dagegen über eine abnormale Reninerhöhung nach Natriumbeladung, Klaus et al. (45) über eine Suppression bei gleichzeitiger Natrium- und Flüssigkeitszufuhr. Alle diese Befunde zeigen trotz ihrer Gegensätzlichkeit, daß das Renin-Angiotensin-System ursächlich für den erhöhten DOC-Wert während natriumreicher Kost oder Natriuminfusion nicht verantwortlich sein kann.

Viele Autoren, die sich mit der Pathogenese des Bartter-Syndroms beschäftigt haben, gaben als primäre Krankheitsursache eine gestörte tubuläre Natriumreabsorption an (4, 32, 45, 61, 65, 66). Bei einigen der beschriebenen Patienten war keine vermehrte renale Natriumausscheidung festzustellen, einzelne konnten sogar bei eingeschränkter Natriumzufuhr vorübergehend eine ausgeglichene Natriumbilanz aufrechterhalten (3, 4, 9, 12, 34). Dafür ist wahrscheinlich die kompensatorisch erhöhte Aktivität des Renin-Angiotensin-Systems verantwortlich. Wurde den Kranken aber Salz im Überschuß zugeführt, schieden sie mehr Natrium aus als Normalpersonen (68). Nach White (68) wird

bei Natriumbelastung der durch die gesteigerte proximale Natriumreabsorption und den Hyperaldosteronismus maskierte Tubulusdefekt aufgedeckt.

Ein gegensätzliches Bild bot der zweite Natriuminfusionstest; diesmal ergab sich ein kontinuierlicher Rückgang der DOC-Konzentration. Das andersartige Verhalten könnte dadurch verursacht worden sein, daß mehr Flüssigkeit in kürzerer Zeit infundiert und somit eine deutliche Expansion des Plasmavolumens erreicht wurde. Eine Expansion des intravasalen Volumens stellt eine wirkungsvolle Hemmung der Plasma-Renin-Aktivität dar (50, 67, 68). Eine verminderte Plasma-Renin-Aktivität bedeutet bei sonst gleichbleibenden Bedingungen eine verminderte Produktion von Angiotensin II. Da Angiotensin II die Umwandlung von Cholesterin in Pregnenolon stimulieren soll (21, 51), müßte eine verminderte Bildung dieser Substanz eine geringere Aktivität der Aldosteronbiosynthese zur Folge haben. Davon wäre auch DOC als Intermediärprodukt dieses Stoffwechsels betroffen.

Die auf den ersten Blick nicht vereinbaren Ergebnisse der beiden Infusionen könnten unserer Ansicht nach folgendermaßen zustande kommen: a) Beim Bartter-Syndrom steht während einer Natriuminfusion sowohl die Aldosteron- als auch die DOC-Produktion unter hemmenden und stimulierenden Einflüssen. Hemmende Faktoren sind die Volumenexpansion, stimulierende die infolge des Tubulusdefektes be-

stehende Natriumverarmung. b) Der jeweilige DOC-Wert stellt eine Resultante beider Faktoren dar. Bei der zweiten Natriuminfusion hätte sich also das Gleichgewicht zugunsten der Volumenexpansion und damit der Suppression der DOC-Sekretion verschoben.

Die Veränderungen der DOC-Konzentration unter den Kaliuminfusionen zeigen, daß die Bildung und Ausschüttung des Hormons auch durch Kaliumionen direkt oder indirekt beeinflußt werden kann. Bei B. H. kam es in den ersten 30 Infusionsminuten zu einer Verminderung der DOC-Konzentration. Dies dürfte auf die schon oben erwähnte Expansion des Intravasalvolumens (wobei die Ursache nicht geklärt ist) zurückzuführen sein. Der darauf folgende Anstieg ist wahrscheinlich durch einen von Müller (51) diskutierten Mechanismus bedingt. Nach seiner Ansicht stimulieren Kaliumionen neben einer Förderung der Neusynthese von 18-Hydroxylase direkt eine frühe Stufe der Aldosteronbiosynthese (ähnlich wie Angiotensin II die Bildung von Pregnenolon aus Cholesterin). Das Renin-Angiotensin-System als Vermittler von Veränderungen der Kaliumbilanz käme dabei nicht in Frage, da erhöhte Kaliumaufnahme zu einem Abfall der Plasma-Renin-Aktivität führen soll (51).

Die gegensätzlichen Effekte von Kaliumbeladung und Volumenexpansion erklären aber nicht die Veränderungen des DOC-Wertes bei W. Sch.. An den zwei der Infusion voraus-

gegangenen Tagen war bei ihm ein Metopirontest (4 x 750 mg pro die) durchgeführt worden. Metopiron blockiert die 11-β-Hydroxylierung in der Nebennierenrinde, die Umwandlung von Desoxycortisol in Cortisol und von DOC in Corticosteron wird verhindert. DOC steigt deshalb unter Metopiron an (5, 8, 54). Brown und Strott (10) beschrieben vier Stunden nach der letzten Metopirondosis Maximalwerte von weit über 1000 ng/100 ml. Dieser Anstau von DOC, dessen Bildung nun keiner physiologischen Regulation mehr unterliegt, erklärt bei unserem Patienten den hohen Ausgangswert und die ungewöhnlichen Veränderungen während der Infusion. Eine Beurteilung der DOC-Sekretion ist deshalb bei diesem Test nicht möglich.

Sehr hohe DOC-Werte im Plasma wurden bei dem Patienten W. Sch. unmittelbar nach Spironolactongaben gemessen. Spironolacton und Progesteron stellen Aldosteronantagonisten dar, die die Effekte des Aldosterons auf den distalen tubulären Natrium-Kalium-Austausch blockieren können. Noch zwei Monate nach Absetzen einer Spironolactontherapie fanden Beilin et al. (4) eine erhöhte Exkretion von Aldosteron. Die vermehrte Aldosteronbildung kommt über eine Stimulierung des Renin-Angiotensin-Systems und/oder eine negative Natriumbilanz zustande (8). Die erhöhte Aktivität des Aldosteronbiosyntheseweges führt auch zu einer gesteigerten Bildung von Intermediärprodukten (51, 60).

In welchem Ausmaß DOC auch beim Bartter-Syndrom unter der Kontrolle der Hypophyse steht, sollte im ACTH-Stimulationstest geklärt werden. Bei Gesunden fanden sich nach ACTH-Infusion fünf- bis zehnfach höhere DOC-Werte im peripheren Plasma (10, 39, 54, 58). Die Arbeitsgruppen um Oddie (54) und Schambelan (58) stellten fest, daß das Renin-Angiotensin-System das Grundmuster der Steroidsekretion in der Nebennierenrinde verändern kann. Besonders Schambelan und Biglieri (58, 59) beschäftigten sich sehr eingehend mit den modulierenden Effekten des Renin-Angiotensin-Systems auf die DOC-Synthese. Sie postulierten, daß der durch exogene ACTH-Stimulierung erzeugte Maximalwert der DOC-Produktion durch Renin "konditioniert" werden könne, d. h., daß bei höherem Aktivitätszustand des Renin-Angiotensin-Systems eine höhere DOC-Bildung durch ACTH möglich ist. Da beim Bartter-Syndrom eine ausgeprägte Steigerung der Renin- und Angiotensinkonzentration im Plasma vorliegt, müßte man Auswirkungen auf den ACTH-Test erwarten. Aber vergleichbar den Ergebnissen bei gesunden Personen zeigte der DOC-Wert einen vierfachen Anstieg, die Cortisolkonzentration verdreifachte sich. Die Ergebnisse des Testes stehen in Übereinstimmung mit den Veröffentlichungen von Brackett et al. (9) und Bryan et al. (12), die bei Patienten mit Bartter-Syndrom eine normale Stimulierbarkeit der Nebennierenrinde durch ACTH fanden. Dies ließe auf eine intakte Nebennierenrinden-Hypophysenachse schließen (9).

Als Zusammenfassung aller Untersuchungsergebnisse läßt sich sagen, daß DOC auch beim Bartter-Syndrom von ACTH abhängig ist. Veränderungen der Natrium- und Kaliumbilanz können sich jedoch entweder direkt intraadrenal oder über das Renin-Angiotensin-System auf die Sekretion des Hormons auswirken (6). Aufgrund unserer Ergebnisse sollte aber nicht die These aufgestellt werden, daß ACTH beim Bartter-Syndrom nur geringen Einfluß auf die DOC-Bildung hätte. Denn fast alle Teste wurden bei einem Patienten (W. Sch.) durchgeführt, dessen DOC-Plasma-Konzentration gegenüber Gesunden und drei weiteren Fällen des Krankheitsbildes deutlich erhöht war. Interessant ist, daß gerade bei diesem Patienten eine äußerst geringe Ausscheidung von 17-Hydroxycorticosteroiden und 17-Ketosteroiden diagnostiziert wurde, die sich unter ACTH allerdings steigern ließ. Ähnliche Beobachtungen wurden auch von Goodman et al. (32) gemacht. Diese Befunde deuten darauf hin, daß die Hypophysen-Nebennierenrindenachse intakt, die Nebennierenrinde durch ACTH aber nur ungenügend stimuliert wird. Als Ursache könnte eine verminderte ACTH-Ausschüttung oder eine Minderansprechbarkeit der Nebennierenrinde auf das Hormon in Frage kommen. Als Folge könnte das Renin-Angiotensin-System die beherrschende Rolle bei der DOC-Regulation einnehmen, wie es bei Blockierung der ACTH-Ausschüttung durch Dexamethason und beim Panhypopituitarismus beobachtet wurde (58). Die erhöhten DOC-Plasmakonzentrationen bei W. Sch. können als Hinweis

für eine leichte Dysfunktion der Nebennierenrinde aufgefaßt werden.

Fast alle Autoren, die sich mit dem Bartter-Syndrom beschäftigten, versuchten auch, seine Ätiologie und Pathogenese aufzudecken. Der erste Versuch, die ursächlichen Zusammenhänge des Syndroms zu klären, wurde von Bartter et al. (3) unternommen. Aufgrund des pathologischen Angiotensininfusionstestes vermuteten sie eine erworbene oder kongenitale partielle Resistenz des Gefäßsystems gegenüber der pressorischen Wirksamkeit von Angiotensin II. Diese Minderansprechbarkeit würde zu einer unphysiologischen Erniedrigung des Blutdrucks mit konsekutiver Aktivierung des juxtaglomerulären Apparates und gesteigerter Reninausschüttung führen. Der Aldosteronismus wäre dabei ein nicht gewollter Effekt der kompensatorischen Angiotensinmehrproduktion. Ähnliche Vorstellungen wurden auch von Bryan et al. (12) und Hänze et al. (35) geäußert. Dagegen ist anzuführen, daß es dann zu einer erhöhten Natriumretention sowie zu einem vermehrten extrazellulären Flüssigkeitsvolumen kommen müßte. Außerdem ist der Befund einer partiellen Angiotensinresistenz der Gefäße für das Bartter-Syndrom nicht pathognomonisch, sondern findet sich bei allen Krankheitsbildern mit hoher endogener Plasma-Renin-Aktivität (45). Deshalb stellt die verminderte Gefäßansprechbarkeit wahrscheinlich ein sekundäres Phänomen dar (37). Ursächlich könnten hierbei verschiedene

Faktoren in Betracht kommen: Veränderungen des intra- bzw. extrazellulären Natrium-Kalium-Quotienten (45), renale Salzverluste und vermindertes Extrazellulärvolumen (17, 65, 68), Verbrauch von Angiotensinogensubstrat (37), Auftreten von Angiotensinantikörpern (9) oder ein vermindertes Ansprechen der Gefäßwände infolge ständig exzessiv erhöhter Angiotensinproduktion ("Tachyphylaxie") (4, 37, 40, 61).

Takeda et al. (63) erklärten den Befund einer extrem hohen, aber physiologisch noch beeinflußbaren Reninausschüttung mit einer "High-reset"-Hypothese, wonach das Renin-Angiotensin-System beim Bartter-Syndrom auf einem höheren Niveau in relativ autonomer Weise arbeitet.

Eine primäre Hyperplasie des juxtaglomerulären Apparates, wie sie von Takayasu und Mitarbeitern (62) erwähnt wurde, ist mit der Normotonie und den häufig feststellbaren renalen Natriumverlusten nicht vereinbar (37, 61).

Bei vielen Patienten mit Bartter-Syndrom fand sich histologisch eine Media-Hypertrophie der renalen Arteriolen. Brackett et al. (9) diskutierten deshalb als primären Defekt eine kongenitale oder erworbene Läsion der Nierenarteriolen mit vermindertem Perfusionsdruck und -volumen in den betroffenen Gefäßabschnitten. Dies würde über die Barorezeptoren zu einer Stimulierung des juxtaglomerulären

Apparates mit den bekannten weiteren Folgen führen.

Im Gegensatz dazu wurde in den letzten Jahren das Krankheitsbild von den meisten Untersuchern als Natrium-verlierende Tubulopathie mit kompensatorischer Hyperplasie des juxtaglomerulären Apparates und sekundärem Hyperaldosteronismus definiert (46). Schon Bartter und Mitarbeiter (3) stellten bei ihrem Patienten einen pathologischen renalen Natriumtransport fest, schlossen aber eine obligatorische natriumverlierende Läsion aus, da während Bilanzstudien die Ausscheidung des Elektrolyts fast vollkommen eingeschränkt werden konnte. Dies läßt sich aber auf eine gesteigerte distal-tubuläre Reabsorption im Austausch gegen Kalium zurückführen (32). Als Ort des Tubulusdefektes führten die meisten Autoren das proximale Nephron an (4, 32, 45, 61, 65, 66), das nach ihrer Ansicht nicht ausreichend Natrium reabsorbieren kann, sodaß eine abnormal hohe Fraktion des Elektrolyts den distalen Tubulus erreicht. Die vermehrte Natriumbeladung des distal-tubulären Harns im Bereich der Macula densa führt zur Stimulation des juxtaglomerulären Apparates und zur kompensatorischen Aktivitätssteigerung der Funktionskette Renin-Angiotensin-Aldosteron. Die Ursache des proximal-tubulären Defektes ist nicht geklärt; manche Untersucher vermuteten eine Überproduktion an natriuretischem Faktor (37, 61), Cannon et al. (14) postulierten Glomerulonephritis-ähnliche Insulte in der Perinatalperiode. Die Theorie einer exogenen Nieren-

schädigung läßt sich aber mit dem gehäuften familiären Auftreten nicht vereinbaren (61, 65, 66).

Auch die Macula densa wurde häufig in die Ätiologie des Bartter-Syndroms einbezogen. Cannon und Mitarbeiter (14) vermuteten eine gestörte Funktion des Chemorezeptors, Wald et al. (67) eine primäre Störung der sekretorischen Leistung des juxtaglomerulären Apparates, vielleicht aufgrund eines Defektes in der Feedback-Kontrolle durch die Macula densa. Die Arbeitsgruppe um Sutherland (61) bemühte sich um eine Interpretation der histologisch feststellbaren Macula-densa-Schäden. Ihrer Ansicht nach sind die atrophischen Zellveränderungen ein Ausdruck der Erschöpfung infolge chronischer Überstimulation. Als Beweis werteten sie, daß bei ihren Patienten diese Defekte mit dem Lebensalter zunahmen.

White (68) sowie Chaimovitz et al. (17) wiesen in ihren Arbeiten darauf hin, daß ein Defekt in der proximal-tubulären Natriumreabsorption nie verifiziert werden konnte. Die abnormale Behandlung von Natrium dürfte demnach erst hinter dem proximalen Nephron stattfinden (68). Chaimovitz und Mitarbeiter (17) beschrieben eine intakte Funktion des proximalen Tubulus; ihrer Ansicht nach sind die Salzverluste die Konsequenz eines Natriumtransport-Defektes im medullären Teil des aufsteigenden Schenkels der Henle'schen Schleife. Dieser Abschnitt der Henle'schen

Schleife ist wichtig zur Erzeugung einer medullären Hyperosmolarität, die eine Grundvoraussetzung für die Harnkonzentrierung nach dem Gegenstromprinzip darstellt. Ist der Natriumtransport in diesem Tubulusabschnitt gestört, kann die Niere keine adäquate medulläre Osmolarität erzeugen. Dadurch kommt es zur Einschränkung der Rückdiffusion von freiem Wasser aus den Sammelrohren und zur Unfähigkeit, den Harn zu konzentrieren. Eine Pitressin-resistente Hyposthenurie konnte bei den meisten Patienten mit Bartter-Syndrom festgestellt werden (3, 4, 9, 12, 14, 17, 24, 34, 57, 61, 62).

Als weiterer renaler Defekt wurde von White (68) und Chaimovitz et al. (17) die exzessive Kaliumexkretion angeführt, die ätiologisch durch den Hyperaldosteronismus oder die erhöhte Lieferung von Natrium an den Ort des Natrium-Kalium-Austausches bedingt sein könnte.

Die primäre Ursache des verminderten Natriumtransportes könnte in einem kongenitalen partiellen Defekt der für die tubuläre Natriumreabsorption verantwortlichen Natrium-Kalium-ATP-ase oder einer Cortisolresistenz dieses Enzyms liegen (45). Da Cortisol für die Rückresorption von Natrium eine gewisse Bedeutung besitzt, ist es interessant, daß bei einem der hier untersuchten Patienten (B. H.) mehrmals äußerst niedrige Plasmakonzentrationen des Hormons bestimmt wurden.

Der Natriummetabolismus stand auch im Mittelpunkt der Untersuchungen von Gall (27) sowie Gardner (29) und Mitarbeitern. Sie versuchten, das Bartter-Syndrom als die Manifestation einer ererbten Abnormalität des Natriumtransportes in allen Körperzellen zu erklären. Durch die primär gesteigerte Permeabilität der Zellmembranen für Natrium käme es in der Niere zu einer Störung der Macula-densa-Funktion.

Von einigen Autoren wurde aufgrund der klinischen Heterogenität eine Eigenständigkeit des Bartter-Syndroms angezweifelt (24, 32, 56, 57). Fanconi et al. (24) stellten das Krankheitsbild als Ergebnis unterschiedlicher Krankheitsursachen mit ähnlichen Manifestationen dar, Reubi et al. (56) vertraten die Ansicht, daß es nicht scharf von einer kaliumverlierenden Tubulopathie zu trennen sei. Klaus und Mitarbeiter (46) beobachteten aber bei einer Patientin während der Gravidität einen Ausgleich des Kaliumdefizits und eine Normalisierung des erhöhten Plasma-Renins. In der normalen Schwangerschaft kommt es zu einem Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität, was wahrscheinlich durch die vermehrte Progesteron- und Östrogenproduktion bedingt ist (30, 46). Warum bei der Patientin mit Bartter-Syndrom das Gegenteil eintrat, ist nicht bekannt; vielleicht spielte eine gesteigerte Natriumretention mit Expansion des Extrazellulärvolumens die entscheidende Rolle (46). Der Ausgleich einer funktionellen Tubulusstörung

durch die hormonellen Veränderungen in der Schwangerschaft wurde bei organischen Tubulopathien noch nie beobachtet. Dies spricht für die Eigenständigkeit des Krankheitsbildes (46).

Aufgrund der nicht völlig geklärten Pathogenese konnte eine Therapie des Bartter-Syndroms bisher nur symptomatischer Art sein (24). Die wichtigsten Prinzipien waren die Beseitigung der Hypokaliämie durch Kaliumsubstitution und die Behandlung des Hyperaldosteronismus in Form von Aldosteronantagonisten (24, 34). Bei alleinigen Kaliumgaben erwies sich die Hypokaliämie meist als therapieresistent (9, 35, 37, 46), eine weitgehende Normalisierung konnte aber während gleichzeitiger Verabreichung von Aldosteronantagonisten wie Spironolacton erreicht werden (3, 4, 9, 24, 34, 35, 37). Allerdings gelang es mit dieser Therapie nur selten, eine dauerhafte Besserung zu erzielen. Dafür gibt es zwei mögliche Gründe: a) Die Niere kann sich nach einiger Zeit den Effekten des Spironolactons entziehen (34). b) Bei langdauernder Therapie besteht die Gefahr der Hyponatriämie. Diese Befunde veranlaßten einige Autoren, bei ihren Patienten eine subtotale Adrenalektomie vorzunehmen (12, 62, 65), aber auch danach besserte sich die Symptomatik nur vorübergehend.

Der Hyperaldosteronismus kann beim Bartter-Syndrom aufgrund der geschilderten Behandlungsversuche nicht als

alleiniger Urheber jener Symptome bezeichnet werden, die normalerweise einer Überaktivität der Mineralocorticoide zuzuschreiben sind. Schon Cassirer und Mitarbeiter (42) konnten nachweisen, daß Aldosteron per se nicht die ausgeprägten Befunde eines Aldosteronismus erzeugt. Es ist aber nicht bekannt, welche weiteren Faktoren pathogenetisch bedeutsam sind. Modlinger et al. (50) vermuteten eine zusätzliche Wirkung von Angiotensin II in hohen Konzentrationen.

Kortüm und Mitarbeiter (47) berichteten über einen Fall von Bartter-Syndrom mit Hypomagnesiämie, bei dem die Magnesium- und Kaliumwerte im Serum unter peroraler Magnesiumgabe ohne zusätzliche Kaliumsubstitution weitgehend normalisiert wurden. Auch andere Untersuchungen führen den Befund einer Hypomagnesiämie an (4, 9, 32, 35, 41, 61), sodaß beim Bartter-Syndrom an die Möglichkeit renaler Magnesiumverluste gedacht werden muß (35). Kapitola und Küchel (41) sowie Mulrow und Forman (53) vermuteten, daß die Nebennierenrindenhormone einen wichtigen Regulationsfaktor des Magnesiumstoffwechsels darstellen. Die Mineralocorticoide bewirken demnach eine Tendenz zu Magnesiumverlusten; nach Mulrow et al. (53) soll dieser Effekt nur indirekt durch Hemmung der tubulären Reabsorption infolge Volumenexpansion zustande kommen, Kapitola et al. (41) führten sie dagegen auf direkte Aldosteronwirkung zurück. Noch ungeklärt ist, auf welche Weise Aldosteron

den renalen Magnesiumtransport beeinflußt. Ginn et al. (31) wiesen im Tierexperiment nach, daß Magnesium gemeinsam mit Natrium im Ionenaustausch gegen Kalium rückresorbiert wird. Bei unseren Untersuchungen zeigten sich dagegen parallel laufende Veränderungen der plasmatischen Magnesium- und Kaliumkonzentration. Dies läßt eher darauf schließen, daß Magnesium im distalen Tubulus wie Kalium behandelt, also gegen Natrium ausgetauscht wird.

Einer unserer Patienten (W. Sch.) wurde probeweise mit Desoxycorticosteronacetat (DOCA) behandelt. Durch exogene DOC-Zufuhr kann möglicherweise der renale Salzverlust beeinflußt werden. Bei W. Sch. trat unter der Behandlung mit den DOCA-Präparaten Percorten^{R} und Cortiron^{R} eine deutliche Besserung des subjektiven Befindens ein. Laborchemisch konnte anfangs eine Normalisierung des Serumnatriums, nicht jedoch des Kaliumwertes nachgewiesen werden. Unter der Therapie mit DOCA und Progesteron sowie einer zusätzlichen Kalium- und Natriumsubstitution wurde vorübergehend eine Besserung erzielt.

Die zahlreichen Therapieversuche, die bei Patienten mit Bartter-Syndrom zu einer mehr oder weniger befriedigenden Besserung der Symptomatik geführt haben, zeigen, daß es bei diesem Krankheitsbild bisher keine einheitliche Behandlungsform gibt.

VI) ZUSAMMENFASSUNG

Mit Hilfe einer radioimmunologischen Methode wurden die DOC-Plasmakonzentrationen von Gesunden und Patienten mit Bartter-Syndrom bestimmt. Bei Gesunden ergab sich ein durchschnittlicher Wert von 15,22 $\pm$ 8,35 ng/100 ml, bei drei von vier Kranken mit Bartter-Syndrom wurden Werte zwischen 9,75 und 21,5 ng/100 ml ermittelt. Ein Patient (W. Sch.) zeigte eine erhöhte DOC-Konzentration im Plasma (im Durchschnitt 41 ng/100 ml). Zwei bei ihm durchgeführte Natrium-Infusionen ergaben unterschiedliche Ergebnisse; bei der ersten Infusion (10 g Natriumchlorid in 200 ml in drei Stunden) stiegen die DOC-Werte an (von 57,8 ng/100 ml nach 30 Minuten auf 123 ng/100 ml nach 180 Minuten), bei der zweiten Infusion (10 g Natriumchlorid in 500 ml in 60 Minuten) fiel die DOC-Konzentration ab (von 51,2 ng/100 ml auf 26,7 ng/100 ml nach 60 Minuten). Stark erhöhte DOC-Werte wurden nach Metopiron (75,5 bzw. 82,5 ng/100 ml) und nach Spironolacton (110,5 und 154,1 ng/100 ml) gemessen. Im ACTH-Test erhöhte sich die DOC-Konzentration trotz vorheriger Metopironverabreichung um 60 %. Eine Therapie mit DOCA sowie kurzzeitig mit DOCA und Progesteron führte bei diesem Patienten zu einer vorübergehenden subjektiven und objektiven Besserung der Symptomatik.

VII) LITERATURVERZEICHNIS

1) ALEXANDER, M., PRAETORIUS, F.:
Zur Abgrenzung des "Bartter-Syndroms".
Dtsch. med. Wschr. 1967, 1022 - 1027.

2) BARTTER, F. C.: So-called Bartter's syndrome.
New Engl. J. Med. 281, 1483 - 1484 (1969).

3) BARTTER, F. C., PRONOVE, P., GILL, J. R., MAC'CARDLE, R. C.: Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis.
Amer. J. Med. 33, 811 - 829 (1962).

4) BEILIN, L. J., SCHIFFMAN, N., CRANE, M., NELSON, D. H.:
Hypokalaemic alkalosis and hyperplasia of the juxtaglomerular apparatus without hypertension or oedema.
Brit. Med. J. 4, 327 - 331 (1967).

5) BIGLIERI, E. G.: Hypokalemic alkalosis and edema with increased desoxycorticosterone excretion.
J. Clin. Endocr. 25, 884 - 894 (1965).

6) BIGLIERI, E. G., SCHAMBELAN, M., SLATON, P. E.:
Effect of adrenocorticotropin on desoxycorticosterone, corticosterone and aldosterone excretion.
J. Clin. Endocr. 29, 1090 - 1101 (1969).

7) BIGLIERI, E. G., SLATON, P. E., SCHAMBELAN, M., KRONFIELD, S. J.: Hypermineralocorticoidism.
Amer. J. Med. 45, 170 - 175 (1968).

8) BLEDSOE, T., ISLAND, D. P., LIDDLE, G. W.:
Studies of the mechanism through which sodium depletion increases aldosterone biosynthesis in man.
J. Clin. Invest. 45, 524 - 530 (1966).

9) BRACKETT, N. C., KOPPEL, M., RANDALL, R. E., NIXON, W. P.: Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with secondary aldosteronism without hypertension (Bartter's syndrome).
Amer. J. Med. 44, 803 - 819 (1968).

10) BROWN, R. D., STROTT, C. A.:
Plasma deoxycorticosterone in man.
J. Clin. Endocr. 32, 744 - 750 (1971).

11) BROWN, R. D., STROTT, C. A., LIDDLE, G. W.:
Plasma deoxycorticosterone in normal and abnormal pregnancy.
J. Clin. Endocr. 35, 736 - 742 (1972).

12) BRYAN, G. T., MAC'CARDLE, R. C., BARTTER, F. C.:
Hyperaldosteronism, hyperplasia of the juxtaglomerular complex, normal blood pressure, and dwarfism: report of a case.
Pediatrics 37, 43 - 50 (1966).

13) BRYAN, G. T., KLIMAN, B., GILL, J. R., BARTTER, F. C.:
Effect of human renin on aldosterone secretion rate in normal man and in patients with the syndrome of hyperaldosteronism, juxtaglomerular hyperplasia and normal blood pressure.
J. Clin. Endocr. 24, 729 - 732 (1964).

14) CANNON, P. J., LEEMING, J. M., SOMMERS, S. C., WINTERS, R. W., LARAGH, J. H.:
Juxtaglomerular cell hyperplasia and secondary hyperaldosteronism (Bartter's syndrome): a reevaluation of the pathophysiology.
Medicine 47, 107 - 131 (1968).

15) CASTRO, A., BARTOS, D., JELEN, B., KUTAS, M.:
A radioimmunoassay for deoxycorticosterone in human peripheral plasma using Sephadex-LH-20 chromatography.
Steroids 22, 851 - 867 (1973).

16) CASTRO, A., KUTAS, M., JELEN, B., BARTOS, D.:
A simultaneous measurement of plasma aldosterone and deoxycorticosterone by radioimmunoassay.
J. Ster. Biochem. 5, 21 - 26 (1974).

17) CHAIMOVITZ, C., LEVI, J., BETTER, O. S., OSLANDER, L., BENDERLI, A.: Studies on the site of renal salt loss in a patient with Bartter's syndrome.
Pediat. Res. 7, 89 - 94 (1973).

18) CONN, J. W., COHEN, E. L., MCDONALD, W. J., BLOUGH, W. M., LUCAS, C. P., MAYOR, G. H., EVELAND, W. C., BOOKSTEIN, J. J., LAPIDES, J.:
The syndrome of hypertension, hyperreninemia and secondary aldosteronism associated with renal juxtaglomerular cell tumor (primary reninism).
J. Urol. 109, 349 - 355 (1973).

19) CRANE, M. G., HARRIS, J. J.:
Desoxycorticosterone secretion rates in hyperadrenocorticism.
J. Clin. Endocr. 26, 1135 - 1143 (1966).

20) DAHM, K., BREUER, H., BAYER, J. M.:
Zur Frage der Biosynthese von Aldosteron und 11-Desoxycorticosteron in der Nebenniere und im Adenom bei einem Patienten mit primärem Aldosteronismus.
Acta endocr. (Kbh.) 62, 425 - 437 (1969).

21) DAVIS, J. O., HARTROFT, P. M., TITUS, E. O., CARPENTER, C. C. J., AYERS, C. R., SPIEGEL, H. E.:
The role of the renin-angiotensin-system in the control of aldosterone secretion.
J. Clin. Invest. 41, 378 - 389 (1962).

22) DEBRECENI, L., CSETE, B.:
The role of a feedback mechanism in the regulation of aldosterone secretion in the rat.
Acta endocr. (Kbh.) 73, 282 - 288 (1973).

23) DESMIT, E. M., COST, W. S., BROWN, J. J., FRASER, R., LEVER, A. F., ROBERTSON, J. J. S.:
An unusual type of hypokalaemic alkalosis with a disturbance of renin and aldosterone.
Acta endocr. (Kbh.) 64, 75 - 94 (1970).

24) FANCONI, A., SCHACHENMANN, G., NÜSSLI, R., PRADER, A.:
Chronic hypokalaemia with growth retardation, normotensive hyperrenin-hyperaldosteronism ("Bartter's syndrome"), and hypercalciuria.
Helv. paediat. Acta 26, 144 - 163 (1971).

25) FICHMAN, M. P., CRANE, M. G., BETHUNE, J. E.:
Hypokalemia with normal blood pressure, aldosterone and renin levels secondary to a renal or adrenal tumor.
Amer. J. Med. 48, 509 - 514 (1970).

26) FLEISCHER, N., BROWN, H., GRAHAM, D. Y., DELENA, S.:
Chronic laxative-induced hyperaldosteronism and hypokalemia simulating Bartter's syndrome.
Ann. Intern. Med. 70, 791 - 798 (1969).

27) GALL, G., VAITUKAITIS, J., HADDOW, J. E., KLEIN, R.:
Erythrocyte Na flux in a patient with Bartter's syndrome.
J. Clin. Endocr. 32, 562 - 567 (1971).

28) GANONG, W. F., ALPERT, L. C., LEE, T. C.:
ACTH and the regulation of adrenocortical secretion.
New Engl. J. Med. 290, 1006 - 1011 (1974).

29) GARDNER, J. D., SIMOPOULOS, A. P., LAPEY, A., SHIBOLET, S.: Altered membrane sodium transport in Bartter's syndrome.
J. Clin. Invest. 51, 1565 - 1571 (1972).

30) GEELHOED, G. W., VANDER, A. J.:
Plasma renin activities during pregnancy and parturition.
J. Clin. Endocr. 28, 412 - 415 (1968).

31) GINN, H. E., CADE, R., MCCALLUM, T., FREGLEY, M.: Aldosterone secretion in magnesium deficient rats. Endocrinology 80, 969 - 971 (1967).

32) GOODMAN, A. D., VAGNUCCI, A. H., HARTROFT, P. M.: Pathogenesis of Bartter's syndrome. New Engl. J. Med. 281, 1435 - 1439 (1969).

33) GORDON, R. D., KÜCHEL, O., LIDDLE, G. W., ISLAND, D. P.: Role of the sympathetic nervous system in regulating renin and aldosterone production in man. J. Clin. Invest. 46, 599 - 605 (1967).

34) GREENBERG, A. J., ARBOIT, J. M., NEW, M. I., WORTHEN, H. G.: Normotensive secondary hyperaldosteronism. J. Pediat. 69, 719 - 727 (1966).

35) HÄNZE, S., PIERACH, C. A., STARK, G.: Das Bartter-Syndrom. Dtsch. Med. Wschr. 1965, 2041 - 2044.

36) HORKÝ, K., ROJO-ORTEGA, J. M.: Function and importance of the juxtaglomerular apparatus of the kidney. Sb lék 74, 337 - 347 (1972).

37) IMAI, M., YABUTA, K., MURATA, H., TAKITA, S., OHBE, Y., SOKABE, H.: A case of Bartter's syndrome with abnormal renin response to salt load. J. Pediat. 74, 738 - 749 (1969).

38) JAMES, V. H. T., RIPPON, A. E., ARNOLD, L. L.: Determination of aldosterone and deoxycorticosterone in plasma using ^{3}H-acetic anhydride and vapour phase acetylation. Acta endocr. (Kbh.) Suppl. 138, 12 (1969).

39) JAMES, V. H. T., ARNOLD, M., RIPPON, A. E., MARIE, M.:
Determination of deoxycorticosterone in plasma by radioimmunoassay.
J. Endocr. 52, XV - XVI (1972).

40) JOHNSTON, C. I., JOSE, A. D.:
Reduced vascular response to angiotensin II in secondary hyperaldosteronism.
J. Clin. Invest. 42, 1411 - 1420 (1963).

41) KAPITOLA, J., KÜCHEL, O.:
Nebennierenrinde und Magnesiumstoffwechsel.
Klin. Wschr. 1964, 954 - 958.

42) KASSIRER, J. P., LONDON, A. M., GOLDMAN, D. M., SCHWARTZ, W. B.: On the pathogenesis of metabolic alkalosis in hyperaldosteronism.
Amer. J. Med. 49, 306 - 315 (1970).

43) KLAUS, D.: Regulation der Reninsekretion.
Dtsch. med. Wschr. 1967, 2128 - 2133.

44) KLAUS, D., HEIZMANN, A., SADOWSKI, P.:
Ergebnisse von Bestimmungen des Plasma-Renins.
Dtsch. med. Wschr. 1967, 2114 - 2120.

45) KLAUS, D., BOCSKOR, A., SEIF, F.:
Regulation der Reninsekretion beim Bartter-Syndrom.
Klin. Wschr. 1968, 1201 - 1207.

46) KLAUS, D., KLUMPP, F., RÖSSLER, R.:
Einfluß der Schwangerschaft auf das Bartter-Syndrom.
Klin. Wschr. 1971, 1280 - 1285.

47) KORTÜM, K., HAYDUK, K., BUNDSCHU, H. D., BURCK, H. C., WHEELER-HILL, R.: Familiäres Bartter-Syndrom.
80. Tagung der deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Wiesbaden 1974.
Abstract Nr. 375, p. 249.

48) LAW, R.: The effects of 11-deoxycorticosterone and antidiuretic hormone (pitressin) on fluid exchange and electrolyte excretion by normal and starved polyuric-polydipsic rabbits.
Pflügers Arch. 345, 249 - 263 (1973).

49) MEURER, K. A., KAUFMANN, W., STEINER, B., SCHÜRHOLZ, J., STREICHER, E., NIETH, H., DÜRR, F., HELD, H., ALLNER, R.: Zur Differentialdiagnose des Bartter-Syndroms.
Med. Welt 52, 2886 - 2893 (1968).

50) MODLINGER, R. S., NICOLIS, G. L., KRAKOFF, L. R., GABRILOVE, J. L.: Some observations on the pathogenesis of Bartter's syndrome.
New Engl. J. Med. 289, 1022 - 1024 (1973).

51) MÜLLER, J.: Gibt es ein Renin-Angiotensin-Aldosteron-System?
Schweiz. med. Wschr. 1972, 1105 - 1112.

52) MULLER, A. F., MANNING, E. L., HODLER, J.: Hypokaliämie, Aldosteronausscheidung und primärer Hyperaldosteronismus.
Schweiz. med. Wschr. 1963, 1265 - 1272.

53) MULROW, P. J., FORMAN, B. H.: The tissue effects of mineralocorticoids.
Amer. J. Med. 53, 561 - 572 (1972).

54) ODDIE, C. J., COGHLAN, J. P., SCOGGINS, B. A.: Plasma deoxycorticosterone levels in man with simultaneous measurement of aldosterone, corticosterone, cortisol and 11-deoxycortisol.
J. Clin. Endocr. 34, 1039 - 1054 (1972).

55) PRONOVE, P., MAC'CARDLE, R. C., BARTTER, F. C.: Aldosteronism, hypokalemia, and a unique renal lesion in a five year old boy.
Acta endocr. (Kbh.) Suppl. 51, 167 - 168 (1960).

56) REUBI, F., CERUTTI, A., BOHLE, A., VEYRAT, R.:
Kaliumverlierende Tubulopathie oder Bartter-Syndrom?
In: Aktuelle Probleme der Nephrologie, (H. P. Wolff und F. Krück, Herausgeber) Springer-Verlag, pp. 189 - 197 (1966).

57) ROSENKRANZ, A., SMOLKA, T.:
Diabetes insipidus renalis mit Hypokaliämie, Hyperaldosteronismus und erhöhter Plasmareninaktivität (Bartter-Syndrom).
Pädiat. Pädol. 8, 297 - 303 (1973).

58) SCHAMBELAN, M., BIGLIERI, E. G.:
Deoxycorticosterone production and regulation in man.
J. Clin. Endocr. 34, 695 - 703 (1972).

59) SCHAMBELAN, M., BIGLIERI, E. G.:
Desoxycorticosterone production and regulation in man.
Clin. Res. 18, 125 (1970).

60) SLATER, J. D. H., BARBOUR, B. H., HENDERSON, H. H., CASPER, A. G. T., BARTTER, F. C.:
Influence of the pituitary and the renin-angiotensin-system on the secretion of aldosterone, cortisol and corticosterone.
J. Clin. Invest. 42, 1504 - 1520 (1963).

61) SUTHERLAND, L. E., HARTROFT, P., BALIS, J. U., BAILEY, J. D., LYNCH, M. J.:
Bartter's syndrome: A report of four cases, including three in one sibship, with comparative histologic evaluation of the juxtaglomerular apparatuses and glomeruli.
Acta paediat. Scand. Suppl. 201, 1 - 24 (1970).

62) TAKAYASU, H., ASO, Y., NAKAUCHI, K., KAWABE, K.:
A case of Bartter's syndrome with surgical treatment followed for four years.
J. Clin. Endocr. 32, 842 - 845 (1971).

63) TAKEDA, R., MORIMOTO, S., KURODA, M., MURAKAMI, M.: Renal tubular acidosis, representing as a syndrome resembling Bartter's syndrome, in a patient with arachnodactyly. Acta endocr. (Kbh.) 73, 531 - 542 (1973).

64) TRUNINGER-RATHE, I., SPÜHLER, O.: Sekundärer Hyperaldosteronismus bei zyklischen Ödemen als Folge von chronischem Laxativabusus bei einem Fall von Anorexia mentalis. Schweiz. med. Wschr. 1960, 1061 - 1064.

65) TRYGSTAD, C. W., MANGOS, J. A., BLOODWORTH, J. M. B., LOBECK, C. C.: A sibship with Bartter's syndrome: Failure of total adrenalectomy to correct the potassium wasting. Pediatrics 44, 234 - 242 (1969).

66) VISSER, H. K. A., DEGENHART, H. J., DESMIT, E., COST, W. S.: Mineralocorticoid excess in two brothers with dwarfism, hypokalaemic alkalosis and normal blood pressure. Acta endocr. (Kbh.) 55, 661 - 672 (1967).

67) WALD, M. K., PERRIN, E. V., BOLANDE, R. P.: Bartter's syndrome in early infancy. Pediatrics 47, 254 - 263 (1971).

68) WHITE, M. G.: Bartter's syndrome. A manifestation of renal tubular defects. Arch. Intern. Med. 129, 41 - 47 (1972).

LEBENSLAUF

Am 8. September 1951 wurde ich, Ulrich Nußbaum, als Sohn des Bundesbahnbetriebsinspektors Wilhelm Nußbaum und der Emilie geb. Köpple in Reichenbach/Fils geboren.
Vom Frühjahr 1958 bis zum Frühjahr 1962 besuchte ich die Grundschule in Plochingen, von Mai 1962 bis zu meinem Abitur im Juni 1970 das humanistische Georgii-Gymnasium in Esslingen.
Seit Oktober 1970 war ich an der Universität Tübingen für das Studienfach Medizin immatrikuliert. Das Vorphysikum legte ich im September 1971, das Physikum im April 1973 ab. Das Staatsexamen bestand ich am 16. Dezember 1976 an der Universität Tübingen.

city schnelldruck ohg, 87 Würzburg, Marcusstraße 10a